

UNTERSUCHUNGEN ZUR Na^+ - K^+ - VERTEILUNG
ZWISCHEN BLUTPLASMA UND ERYTHROZYTEN

Norbert Krieg

Mainz 1975

Aus dem Physiologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ZUR Na^+ - K^+ - VERTEILUNG
ZWISCHEN BLUTPLASMA UND ERYTHROZYTEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität, den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Norbert Krieg
aus Mainz

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:	Professor Dr. J. Grote
Referent:	Professor Dr. O. Harth
Korreferent:	Professor Dr.Dr. G. Thews

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ZUR GENESE VON BILANZ- UND VERTEILUNGSSTÖRUN- GEN VON Natrium UND Kalium	8
III. HYPOTHESEN ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON STÖRUN- GEN DES Natrium- UND KaliumHAUSHALTS	13
IV. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR Natrium- Kalium-VERTEILUNG IN MENSCHLICHEM BLUT	15
1. Methoden	15
1.1. Vorversuche	16
1.2. Methodik der Hauptversuche	20
1.2.1. Versuchsplan	20
1.2.2. Zur Versuchsdurchführung	26
2. Meßergebnisse und Auswertung, Hauptversuche	28
2.1. pH-Werte	28
2.2. Veränderungen der Natrium- und Kaliumkonzentrationen durch Zusatz von NaCl bzw. KCl	31
2.3. Bilanzierung der effektiven Verschiebung von Natrium und Kalium	40
3. Faktoren, die neben dem Zusatz die Elektrolytverteilung beeinflussen	44

	Seite
V. DEUTUNG UND BEDEUTUNG DER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN BILANZ- UND VERTEILUNGSSTÖRUNGEN	49
VI. ZUSAMMENFASSUNG	56
VII. LITERATUR	59
VIII. LEBENSLAUF	64

I. EINLEITUNG

Organisches Leben ist ohne Wasser und Mineralien und deren Verteilung auf verschiedene Gewebekompartimente nicht denkbar. Man denke nur an den Grundsatz der Chemie "Corpora nisi agunt nisi soluta" oder an die eminente Bedeutung der Elektrolyte im Hinblick auf die Funktionsfähigkeit erregbarer Membranen.

Die Verbreitung und die biologische Bedeutung dieser Stoffe führt dazu, daß bei fast allen Krankheitsprozessen im menschlichen Organismus lokale oder allgemeine Rückwirkungen bzw. Veränderungen im Mineralienhaushalt auftreten. So betrachtet sind Elektrolytstörungen nicht ausschließlich unter dem Aspekt des pathologischen Laborbefundes zu sehen, und damit als Symptome zu werten, sondern sie müssen je nach Schweregrad als Weiterungen bereits vorhandener Krankheiten, bzw. als echte Zweiterkrankungen angesehen werden.

Natürlich können Elektrolytstörungen auch als Primärerkrankungen auftreten. Erwähnt seien hier nur der primäre Hyperaldosteronismus, angeborene Osmoregulationsstörungen bei cerebralen Defekten oder angeborene Funktionsanomalien der Nieren. Diese primären Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels sind aber sehr selten (und werden geradezu bedeutungslos, wenn man sie mit der Menge der sekundären Wasser- und Elektrolytstoffwechselveränderungen vergleicht).

Da praktisch aber bei jeder Erkrankung eine Störung im Bereich des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes als Komplikation auftreten kann, hat man mit einer fast

unübersehbaren Fülle von Ursachen für Störungen im Bereich des Wasser- und Mineralhaushaltes zu rechnen. Erschwerend kommt hinzu, daß die klinisch faßbaren Symptome, die mit Elektrolytstörungen einhergehen, nur in den seltensten Fällen spezifischer Natur sind, und deshalb häufig auch als Symptome der Grunderkrankung angesehen werden können. Ausnahmen bilden hier lediglich die charakteristischen EKG-Veränderungen, die bei bestimmten Elektrolytstörungen zu beobachten sind. Diese treten aber nur bei extrem starken Mineralverschiebungen auf und sind deshalb zur Frühdiagnose ungeeignet. Es sollte hingegen Ziel ärztlicher Bemühungen sein, Störungen im Bereich des Mineral- und Wasserhaushaltes möglichst frühzeitig zu erkennen und gesondert zu therapieren.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich für die Erkennung der Mineralstoffwechselstörungen aus dem Mangel an einfachen, aber doch hinlänglich umfassenden und genauen Untersuchungsmethoden. Die derzeitig üblichen Routineuntersuchungsmethoden, bzw. deren Ergebnisse, sind offensichtlich nicht geeignet, die einzelnen Elektrolytstörungen exakt zu diagnostizieren. So ist zum Beispiel die flammenphotometrische Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Blutplasma zur Diagnostik der Elektrolytstoffwechselstörungen nicht immer ausreichend. Man beobachtet Kaliummangelzustände, d.h. eine Erniedrigung des Gesamtkaliumgehaltes des Organismus, die mit einem unveränderten Plasmakaliumwert einhergehen, oder man findet Fälle mit erniedrigten Plasmanatriumkonzentrationen, bei denen der Gesamtbestand an Natrium normal oder sogar vergrößert ist; d.h., daß hier die Hyponatriämie lediglich auf eine Fehlverteilung des an sich ausreichend vorhandenen Natriums zurückgeführt werden muß.

Bei diesen Zuständen, die RIECKER (1963) als Störungen der Stoffverteilung bezeichnet, findet sich dann in aller Regel eine erhöhte intrazelluläre Konzentration für das betreffende Kation. Man kann solche Verteilungsstörungen aber nicht aufgrund der veränderten Plasmakonzentration des betroffenen Kations diagnostizieren. Sie lassen sich nur mit Hilfe einer zusätzlichen Bestimmung der intrazellulären Konzentrationen oder der Vollblutkonzentrationen exakt diagnostizieren und entsprechend kausal therapieren.

Leider ist es technisch ein sehr aufwendiges Verfahren und dem kranken Menschen nicht zumutbar, täglich Gewebe zur Bestimmung der intrazellulären Konzentrationen zu entnehmen; darüberhinaus ist die Methode zur exakten Bestimmung der intrazellulären Konzentrationen labortechnisch außerordentlich schwierig und deshalb für die klinische Routineanwendung nicht geeignet. Als Ausweg bietet sich das Blut als ein relativ leicht zugängliches und verhältnismäßig einfach analysierbares Gewebe an. Man geht hierbei von der Voraussetzung aus, daß der Gehalt des menschlichen Blutes an Elektrolyten - insbesondere an Natrium und Kalium - repräsentativ für den Gesamtbestand des Organismus an Natrium und Kalium ist.

Die gängigen klinischen Untersuchungsmethoden zur Beurteilung gestörter Elektrolytprozesse, beschränken sich - wie oben bereits angedeutet - auf die Untersuchung der Plasmakonzentration der betroffenen Kationen, gelegentlich werden in Ausnahmefällen Untersuchungen der Nierenfunktion, bzw. renale Elektrolytverluste in die Beurteilung mit einbezogen. Die Bestimmung der Größe des extrazellulären Flüssigkeitsraumes beispielsweise zählt ebenfalls zu den Spezialuntersuchungen, die keinesfalls als Routinemethode anzusehen ist.

Die Tatsache, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zur Beurteilung von Elektrolytstörungen lediglich die Plasmakonzentrationen als diagnostisches Merkmal herangezogen werden, hatte selbstverständlich zur Folge, daß die gebräuchliche Nomenklatur der Störungen des Mineralhaushaltes aus den Kriterien extrazellulärer Konzentrationsveränderungen abgeleitet wurde. So spricht man im klinischen Sprachgebrauch von einer Hyponatriämie, wenn die Plasmanatriumwerte einen Mindestwert unterschreiten, oder von einer Hyperkaliämie, wenn die Plasmakaliumwerte über eine Höchstgrenze hinausgehen. Die Nomenklatur der Elektrolytstörungen basiert demzufolge nicht auf ausreichend zu nennenden pathophysiologischen Erkenntnissen, sondern sie ist vielmehr auf Einzelkriterien aufgebaut, die nur einen Teilbereich des Gesamtsystems erfassen, nämlich der extrazellulären Konzentration von Natrium und Kalium im Blut.

Entsprechend sind auch die therapeutischen Konsequenzen in der Mehrzahl der Fälle undifferenziert; z.B. wird bei Vorliegen einer Hyponatriämie kaum untersucht, wie groß der Gesamtbestand des Organismus an Natrium ist. Somit bleibt die Frage offen, ob es sich hierbei um einen tatsächlichen Natriummangel, oder lediglich um eine gestörte Verteilung eines an sich in ausreichender Menge vorhandenen Elektrolyten handelt; so wird in aller Regel bei Vorliegen eines erniedrigten Plasmanatriumwertes Natrium substituiert. Diese Mängel sind letztlich methodisch bedingt, d.h. es fehlt ein einfaches Verfahren zur Feststellung der zur Gesamtbeurteilung benötigten Daten. Die Problematik wird bei Betrachtung der nachfolgenden Tabelle 1 klar, in der vier klinische Beispiele von "Hyponatriämie" aufgeführt sind, die wir JAHRMÄRKER et al. (1961) entnommen haben.

Tabelle 1: Gestörte intra- und extrazelluläre Natrium- und Kaliumverteilungen im menschlichen Blut; 4 Fälle nach JAHRMÄRKER et al. (1961): Konzentrationen C in mval/l Plasma, bzw. mval/l Erythrozyt. (Index oben "i" : intraerythrozytär; Index oben "p" Plasma.

Fall	C_{Na}^p	C_K^p	C_{Na}^i	C_K^i	C_{Na}^i / C_{Na}^p	C_K^i / C_K^p
1	132	4.45	28	74	0.21	16.8
2	122	2.75	34	77	0.27	28.0
3	131	3.4	14.5	88.5	0.13	26.0
4	134	3.70	14	76	0.10	20.5
NORM	144	4.30	16	81	0.11	19.0

Die vier Beispiele würden bei alleiniger Kenntnis der Konzentrationen im Plasma nach der gängigen klinischen Nomenklatur allesamt als Hyponatriämien eingestuft und wohl auch so therapiert werden. In den Fällen 2 - 4 würde die auftretende Plasmahypokaliämie als weitere Komplikation gedeutet werden. Betrachtet man aber zusätzlich die intraerythrozytären Konzentrationen (C_{Na}^i, C_K^i) so stellen sich diese Elektrolytstörungen anders dar. Im ersten Fall ist der Plasmanatriumwert zwar deutlich erniedrigt, der Erythrozytennatriumgehalt jedoch extrem erhöht; dies zeigt auch der Quotient C_{Na}^i / C_{Na}^p , der mit 0.21 deutlich erhöht ist. Andererseits ist im Fall 1 der Kaliumgehalt der Erythrozyten erniedrigt, und der Plasmakaliumspiegel liegt im Normbereich. Diese Befunde könnten die Annahme nahelegen, daß es sich bei dem vorliegenden Beispiel primär um einen Kaliummangel handelt, der aber ohne Kenntnis der intraery-

throzytären Kaliumkonzentration nicht aufgedeckt werden kann. Der erniedrigte Plasmanatriumspiegel würde dann nicht einen generellen Natriummangel aufweisen, sondern nur aufgrund einer Natriumfehlverteilung entstanden sein. Deutlicher zeigt Fall Nr. 2, daß bei einem Kaliummangel (niedriger Erythrozyten - und Plasmakaliumspiegel) offenbar eine Natriumfehlverteilung entstehen kann. Die anhand der Plasmakonzentrationen diagnostizierte Hyponatriämie und -kaliämie wären dann nicht unabhängig voneinander entstanden. Um einen Natriummangel handelt es sich zweifelsohne im Fall 3. Hier sind Plasma- und Erythrozytengehalt an Natrium erniedrigt. Das vorhandene Natrium ist aber annähernd normal verteilt. ($C_{Na}^i / C_{Na}^p = 0.13$). Jedoch wird der Natriummangel nun von einem erniedrigten Plasma- und einem erhöhten Erythrozytenkaliumspiegel begleitet. Das vierte Beispiel zeigt eine kombinierte Störung. Kalium und Natrium sind in beiden Blutkompartimenten erniedrigt. Beide sind dabei annähernd normal verteilt.

Folgerichtig schlägt RIECKER (1961) angesichts dieser Problematik vor, für die Störungen des Kationenhaushaltes zwischen vorhandener Stoffmenge einerseits und der Verteilung des Stoffes auf den Intra-, bzw. Intrazellulärraum andererseits zu unterscheiden.

Unter der Stoffmenge versteht er den Gesamtbestand des Organismus, z.B. an Natrium oder Kalium; die Stoffverteilung berücksichtigt dagegen die intra- und extrazellulären Konzentrationen der betreffenden Substanzen. Beide - Stoffmenge und Stoffverteilung - können isoliert oder gemeinsam gestört sein und zu einer Veränderung der Plasmakonzentrationen führen. Man erkennt sofort, daß es bei der geschilderten Betrachtungsweise der Elektrolytstörungen zwei Formen von Hypo-

natriämien, bzw. Hypokaliämien zu unterscheiden gilt. Es könnte sich nämlich für den Fall eines erniedrigten Plasmanatriumwertes um eine Störung der Stoffmenge, also um einen allgemeinen Natriummangel handeln. In diesem Fall mußte dann sowohl die intrazelluläre als auch die extrazelluläre Konzentration von Natrium erniedrigt sein. Zum anderen könnte es sich um eine Störung der Stoffverteilung handeln, dann mußte der intrazelluläre Natriumgehalt erhöht, der Plasmanatriumgehalt aber erniedrigt sein. Im ersten Fall würde RIECKER von einer Hyponatriämie als Bilanzstörung, im zweiten Fall von einer Hyponatriämie als Verteilungsstörung sprechen.

Wenden wir die RIECKER'sche Nomenklatur jetzt auf die in Tabelle 1 angeführten Beispiele an, so ergeben sich folgende Bezeichnungen:

- Fälle 1 und 2: Hyponatriämie als Verteilungsstörung (Verteilungshyponatriämie)
 Hypokaliämie als Bilanzstörung (Bilanzhypokaliämie)
- Fall 3: Hyponatriämie als Bilanzstörung (Bilanzhyponatriämie)
- Fall 4: Hyponatriämie als Bilanzstörung
 Hypokaliämie als Bilanz- und Verteilungsstörung

Die therapeutischen Konsequenzen liegen so auf der Hand.

II. ZUR GENESE VON BILANZ- UND VERTEILUNGSSTÖRUNGEN VON NATRIUM UND KALIUM

Die körpereigenen Regulationsmechanismen sind daraufhin ausgerichtet, Menge und Verteilung von Elektrolyten in bestimmten physiologischen Grenzen konstant zu halten. Die verstärkte Zufuhr eines Elektrolyten wird im allgemeinen durch eine parallelgehende vergrößerte Ausscheidung der gleichen Substanz kompensiert, vorübergehend verringerte orale Aufnahme wird durch verstärkte Retention ausgeglichen. Dies gilt besonders für Natrium, für das ein ausgeprägter renaler Sparmechanismus besteht, aber auch für Kalium, dessen tägliche Ausscheidung bei nutritivem Kaliummangel ebenfalls gedrosselt wird.

Eine Überladung des Organismus an Natrium, bzw. an Kalium tritt in den meisten Fällen nur bei gestörter Ausscheidungsfunktion der Niere auf.¹⁾ Ausnahme hiervon bilden die oben bereits erwähnten primären Elektrolytstoffwechselerkrankungen.

Mangelzustände können sich dagegen auch beim sonst gesunden Organismus einstellen, wenn es über längere Zeiträume zu einer mangelhaften Zufuhr (bei inadäquater Ernährung, besonders bei Säuglingen und alten Menschen) oder zu einer verstärkten Ausscheidung (bei Diuretika-, bzw. Laxantienabusus) kommt. Dies gilt besonders für Kalium, für das, wie gesagt, kein ausgeprägter Sparmechanismus besteht und dessen Plasmakonzentration bei länger andauernder, negativer Bilanz aufgrund des großen intrazellulären Kaliumdepot (98 % (KAUFMANN, 1965; KRÜCK, 1965; MOLL, 1965), 83 % (BOLTE et al., 1971)) erst bei relativ

1) Z.B. wird K zu 90 % über die Niere und nur zu 10 % im Stuhl ausgeschieden (KRÜCK, 1965).

hohen Verlusten merklich erniedrigt ist.¹⁾

Kann es schon beim gesunden Organismus relativ leicht zu einem Kaliummangel kommen, so ist bei bestimmten Erkrankungen in einem noch größeren Maß mit dieser Komplikation zu rechnen. Erwähnt seien hier nur einige wie Anorexia nervosa, entzündlich oder tumoröse Veränderungen der Speiseröhre, die zu einer Herabsetzung der oralen Zufuhr führen, oder Pylorusstenosen, Malabsorptionssyndrome, Kolitiden, bzw. Magen- oder Dünndarmfisteln, die exzessive Kaliumverluste zur Folge haben. Auf die Konsequenzen, die sich aus den Kaliumverlusten ergeben, soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Zu einer positiven Kaliumbilanz kommt es - wie schon angedeutet - praktisch nur bei eingeschränkter Nierenfunktion (LOSSE und PORTHEINE, 1959), besonders im Stadium der Oligo-Anurie bei der pyelonephritischen und glomerulonephritischen Schrumpfniere sowie bei postoperativem oder posttraumatischem Nierenversagen.

Für Natrium liegen die Verhältnisse etwas komplizierter. Seine Homöostase ist eng mit dem Wasserhaushalt verknüpft. Sie wird sowohl über den vorwiegend osmotisch gesteuerten Adiuretinmechanismus, als auch über den vorwiegend natriumabhängigen und volumengesteuerten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus aufrechterhalten (Chemorezeptoren des Juxtaglomerulären Apparates, BUCHBORN, 1956; PEART, 1967). So ist es leicht verständlich, daß oft Störungen des Wasserstoffwechsels zu Veränderungen der Natriumhomöostase führen. In der Klinik kommen hier in erster Linie Oedeme, sowohl kardialer als auch hepatischer Genese als Ursachen in Betracht. Aber auch Formen von Hyper-, bzw.

1) So kommt es erst bei einem Gesamtverlust von 300-450 mval zu einem Absinken des Serumkaliumspiegels von Normwerten auf Werte um 3.0 mval/l Serum (MOLL, 1965; BOLTE et al., 1971).

Dehydratationen können Natriumbilanzstörungen auslösen (JAHRMÄRKER et al., 1961).

Für die Pathogenese der Verteilungsstörungen wird eine Vielzahl von Interpretationen angeführt. Der Mechanismus des Natrium-Kaliumaustausches im Nierentubulus bewirkt eine vermehrte Ausscheidung von Kalium bei niedrigem Plasma-Na-Spiegel; d.h. es resultieren Veränderungen der Plasmakonzentration für beide Elektrolyte in gleicher Richtung (BLAND, 1959). Dies bestätigen auch Befunde von JAHRMÄRKER et al. (1961), daß bei dekompensierten Herzinsuffizienzen mit niedrigem Serumnatrium regelmäßig auch eine Erniedrigung des intraerythrozytären Kaliumgehaltes vorliegt. Der intrazelluläre Natriumgehalt lag bei den beobachteten Fällen meist noch im Normbereich.

Für das Auftreten von Verteilungsstörungen werden klinisch als Ursache auch Störungen des zellulären Energiestoffwechsels diskutiert. Die physiologischen intra- und extrazellulären Konzentrationen von Natrium und Kalium werden mit Hilfe von aktiven, also energieverbrauchenden Transportgängen aufrechterhalten (HARRIS und MAIZELS, 1952; TOSTESON, 1955). Folglich können alle Störungen der zellulären Energiebereitstellung zu einem Angleichen der intra- und extrazellulären Elektrolytkonzentrationen führen; d.h. die intrazelluläre Na-Konzentration und die extrazelluläre K-Konzentration werden größer (RIECKER, 1961; JAHRMÄRKER et al., 1961). Mangelnde Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff, Mangel an Substrat, das unter Energiegewinn abgebaut werden kann und die daraus resultierenden pH-Änderungen werden hier als auslösendes Faktoren genannt.

Bei Acidose, bzw. Alkalosezuständen ist aber nicht nur der Einfluß der pH-Änderung auf die Energiebereitstellung zu diskutieren, sondern auch der direkte Einfluß auf die Elektrolytverteilung bemerkenswert, der sich im Rahmen des Austausches von H^+ -Ionen gegen intrazelluläres Natrium bzw. Kalium abspielt. So kommt es bei Acidose (z.B.) zu einer Verminderung des zellulären Kationengehaltes (ELKINTON et al., 1955), was für Natrium und Kalium wiederum eine Verteilungsstörung bedeutet. Diese klinischen Beobachtungen sind durch in vitro Untersuchungen (RIECKER, 1963) und in vivo Versuche (PLATTS und GREAVES, 1957) bestätigt worden.

Bei der Durchsicht der pathogenetischen Faktoren, die als Ursache für das Auftreten von Verteilungsstörungen angeführt werden, fällt auf, daß die Veränderungen sich stets sowohl bei Natrium und als auch Kalium bemerkbar machen. Wegen des $Na^+ - K^+$ -Austausches im distalen Nephron geht die Verteilungsstörung von Natrium mit einer Bilanzstörung von Kalium einher. Im Fall der Störung der aktiven Transportvorgänge ergibt sich zunächst für beide Kationen eine Verteilungsstörung (C_{Na}^i steigt an, C_K^P steigt ebenfalls an), das erhöhte Plasmakalium wird dann vermehrt durch die Nieren eliminiert, so daß schließlich hier eine hypernaträmische Verteilungsstörung mit einer Kalium-Bilanzstörung einhergeht. Das gleiche gilt für den Fall der pH-Wert-Einflüsse auf die Elektrolytverteilung. Die erwähnte Natriumverteilungsstörung, die sich durch den zellulären Natriumverlust ergibt, tritt wiederum zusammen mit einer Kaliumbilanzstörung auf. Offensichtlich geht auch hier eine Verteilungsstörung des einen Kations mit einer Bilanzstörung des anderen Kations einher.

Eine Reihe von Literaturzitate weist ebenfalls darauf hin, daß Elektrolytstörungen in der Regel nicht auf ein Kation beschränkt bleiben (JAHRMÄRKER et al., 1961; RIECKER, 1961 und 1963; LOSSE und PORTHEINE, 1959; SCHOOLMAN et al., 1955; um nur einige zu nennen). Hinsichtlich des charakteristischen Zusammentreffens von Verteilungs- und Bilanzstörungen finden sich ebenfalls einige Zitate in der Literatur. So beobachtete MOLL (1965) bei primärem Kaliummangel einen erhöhten Zellnatriumgehalt. JAHRMÄRKER et al. (1961) finden bei den von ihnen untersuchten Hyponatriämiesyndromen (erniedrigtes Plasma-Natrium bei Oedemkrankheit infolge von dekompensierter Herzinsuffizienz) ein deutlich erniedrigtes Erythrozytenkalium bei fast unverändertem Erythrozytennatrium. Leider geben die Autoren die Plasma-Kaliumkonzentrationen dabei nicht an. Die Vermutung liegt nahe, daß auch hier Kaliumbilanzstörungen zusammen mit Natriumverteilungsstörungen aufgetreten sind. Aus all dem geht hervor, daß die Verteilung von Natrium und Kalium auf das intra- und extrazelluläre Kompartiment nicht unabhängig voneinander erfolgt. Aus diesem Grund ist zu erwarten, daß die therapeutische Korrektur eines Elektrolyten sich auch auf die Verteilung und/oder Bilanz des anderen Elektrolyten auswirkt. Für diese Auffassung sprechen auch die Befunde von LARAGH (1954). Dieser Autor hat beobachtet, daß sich bestimmte Formen von Hyponatriämien durch Kaliumgaben beheben ließen. Das läßt sogar die Vermutung zu, daß die im Zusammenhang mit Natriumverteilungsstörungen auftretende Kaliumbilanzstörung nicht Folge, sondern Ursache der Natriumverteilung sein kann.

III. HYPOTHESEN ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON STÖRUNGEN DES NATRIUM- UND KALIUMHAUSHALTS

Die zum Ende des letzten Abschnitts herausgearbeitete Vermutung wollen wir dahingehend erweitern, daß jede Bilanzstörung für Kalium eine (extra-intra-zelluläre) Verteilungsstörung für Natrium nach sich ziehe und daß umgekehrt jede Natrium-Bilanzstörung Ursache für eine Kalium-Verteilungsstörung sei. Aus den oben erwähnten Gründen werden wir die Richtigkeit dieser Annahmen anhand der K^+ - Na^+ -Verteilung zwischen Erythrozyten und Blutplasma untersuchen. Um möglichst viele Komplikationen, die die Interpretation der Versuchsergebnisse unsicher machen, auszuschalten, haben wir in Blutproben gesunder Probanden jeweils für ein Kation (Na^+ bzw. K^+) eine Bilanzstörung in vitro erzeugt und die sich ergebende Verteilung des Alternativions bestimmt.

Im einzelnen sollten durch diese Experimente die folgenden beiden Arbeitshypothesen überprüft werden:

H1: Setzt man dem Blut eines gesunden Probanden Kalium (im Sinne einer Hyperkaliämie als Bilanzstörung) in vitro zu, dann ändert sich als Folge die intra-extraerythrozytäre Na^+ -Verteilung in dem Sinne, daß Natrium aus dem Erythrozyten in das Plasma verschoben wird.

H2: Setzt man dem Blut eines gesunden Probanden Natrium (im Sinne einer Hyponatriämie als Bilanzstörung) in vitro zu, dann verändert sich als Folge die intra-extraerythrozytäre K^+ -Verteilung im Sinne einer intra-extraerythrozytären Verschiebung von Kalium.

Auf die zur Überprüfung der genannten Hypothesen H1 und H2 geeigneten Meßmethoden und die notwendigen Versuchsbedingungen gehen wir im nächsten Abschnitt ein.

IV. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR Natrium-Kalium-VERTEILUNG IN MENSCHLICHEM BLUT

1. Methoden

Zu den Größen, die den Elektrolytstatus einer Blutprobe beschreiben, gehören vor allem die Konzentrationen von Natrium und Kalium im Plasma und intraerythrozytär. Da es bei unseren Versuchen in erster Linie um die Änderung bzw. Neueinstellung von Konzentrationen ging, spielte die Hämatokrit-Bestimmung eine besondere Rolle. Die Kenntnis des Hkt-Wertes, bzw. seiner Änderungen gibt uns Aufschluß über Richtung und Größe etwaiger Wasserverschiebungen zwischen dem intra- und extrazellulären Flüssigkeitsraum. Nur bei Kenntnis dieser Wasserverschiebungen kann bei auftretenden Konzentrationsänderungen zwischen wahren Substanzverschiebungen und Wasserverschiebungen unterschieden werden, da jeder der beiden Vorgänge zu Konzentrationsänderungen führt.

Da Änderungen des Säure-Basen-Status sowohl auf die Kationenverteilung als auch auf die Wasserverteilung zwischen Plasma und Erythrozyt rückwirken (RIECKER, 1963), mußten auch pH-Wertänderungen registriert werden. Um sicher zu sein, daß die zu vergleichenden Blutproben (Blindprobe, Versuchsprobe) hinsichtlich ihres Gehaltes an Erythrozyten und Plasma übereinstimmten, wurde für jede Probe eine Hb-Bestimmung durchgeführt (siehe auch Teil "Methoden, Hauptversuche").

Die Kationenstörungen, die wir durch Salzzusatz (NaCl bzw. KCl) zu den einzelnen Blutproben herstellen, lösen bestimmte Stoffaustauschvorgänge zwischen Plasma und Erythrozyten aus, die häufig wegen der niedrigen Kationenpermeabilität der Erythrozytenmembran erst nach Stunden einen Gleichgewichtszustand erreichen. Die Zeit, die bis zu Neueinstellung des Elektrolytgleichgewichts vergeht, haben wir als Inkubationszeit bezeichnet. Sie darf einerseits nicht zu kurz bemessen sein, um die Neueinstellung zu ermöglichen, andererseits wäre bei zu lang gewählter Inkubationszeit der Glukosevorrat der Versuchsprobe nicht ausreichend, um die an der Gleichgewichtseinstellung beteiligten aktiven Transportvorgänge ohne Beeinträchtigung zu gewährleisten. Darüberhinaus verhindert eine kurz bemessene Inkubationszeit eine allzu starke stoffwechselbedingte Störung der Blutprobe. Ein pH-Abfall würde seinerseits eine zusätzliche Wasser- und Elektrolytverschiebung bewirken: Um den Blut-pH in den Proben möglichst konstant zu halten, wurden die Untersuchungen unter konstantem CO_2 -Partialdruck durchgeführt.

1.1. Vorversuche

20 ml heparinisiertes Venenblut werden in einem Glaskolben (Vol. ca. 25 ml) mit 0,5 ml 1 m NaCl-Lösung vermischt. Der Kolben wird verschlossen und bei Raumtemperatur zur Verhinderung der Erythrozytensedimentation vorsichtig geschüttelt.

Die Ausgangskonzentrationen für Kalium und Natrium im Plasma werden vor (t_0) und unmittelbar nach Zusatz der Kochsalzlösung (t_{01}) flammenpho-

tometrisch bestimmt (Flammenphotometer Fa. Eppendorf). Dann werden nach 90, 180, 240 und 300 Minuten, siehe Tabellen 2-4 Plasmanatrium und Plasmakalium ermittelt. In allen Proben wird der Hämatokritwert bestimmt.

Durch den Zusatz von 0,5 ml 1 m NaCl-Lösung ergibt sich zunächst bei allen Versuchsblutproben (Va - Vh) eine Erhöhung der Plasmanatriumkonzentration, eine Erniedrigung der Plasmakaliumkonzentration und eine Erniedrigung des Hämatokritwertes. Die beiden letztgenannten Effekte sind Verdünnungseffekte (Vergl. Spalten t_0 und t_0' in den Tabellen 2 - 4).

90 Minuten nach Versuchsbeginn zeigt sich dann bei allen Versuchen eine Verminderung der Plasmanatriumkonzentration, eine Erhöhung des Hämatokritwertes und eine Erhöhung der Serumkaliumkonzentration gegenüber den Werten für t_0' (vergl. Spalten t_0' und t_{90} in den Tabellen 2 - 4). Die Erhöhung des Hämatokrits spricht für eine Verschiebung des zugesetzten Wassers vom Plasma in die Erythrozyten. Die Erniedrigung der Serumnatriumkonzentrationen läßt im Zusammenhang mit der Richtung der Hämatokritänderung auf eine Einwanderung von Natriumionen in die Erythrozyten schließen.

Ob die gleichzeitig zu beobachtende Erhöhung der Serumkaliumkonzentrationen auf einen tatsächlichen Kaliumausstrom oder auf den Wassereinstrom zurückzuführen ist, läßt sich bei dieser Versuchsanordnung nicht klären.

Die beiden nächstfolgenden Analysen t_{180} bzw. t_{240} (also 3 bzw. 4 Stunden nach Versuchsbeginn) zeigen keine wesentliche Veränderungen der Plasmakonzentrationen und des Hämatokrites mehr. Dagegen zeigen die letzten Analysen (t_{300}) die 5 Stunden nach Versuchsbeginn durchgeführt wurden,

Tabelle 2: Natriumkonzentrationen in mval/l Plasma, nach Zusatz von 0,5 ml 1 m NaCl-Lösung, bei 8 Blutproben. Gesamtversuchsdauer 300 Minuten (t_0 : Werte unmittelbar vor Zusatz, t_0' : Werte unmittelbar nach Zusatz).

Zeit Probe	t_0	t_0'	t_{90}	t_{180}	t_{240}	t_{300}
Va	140,0	169,0	168,5	169,0	168,5	164,5
Vb	132,0	163,0	162,0	162,0	162,5	159,0
Vc	133,0	162,5	159,5	160,5	161,5	156,0
Vd	135,0	172,5	172,0	172,0	173,5	164,0
Ve	132,0	158,0	-	160,5	161,5	157,0
Vf	142,0	160,5	161,5	161,0	161,5	160,0
Vg	142,0	161,0	164,0	161,5	163,0	158,0
Vh	138,0	159,0	160,0	161,0	160,5	151,0

Tabelle 3: Kaliumkonzentrationen in mval/l Plasma, nach Zusatz von 0,5 ml 1 m NaCl-Lösung, bei 8 Blutproben, Gesamtversuchsdauer 300 Minuten.

Zeit Probe	t_0	t_0'	t_{90}	t_{180}	t_{240}	t_{300}
Va	5,00	4,45	4,65	4,70	4,60	5,20
Vb	4,05	3,55	3,80	3,75	3,70	4,30
Vc	3,75	3,20	3,50	3,50	3,40	4,20
Vd	4,50	3,30	3,65	3,60	3,55	4,50
Ve	3,60	2,80	3,50	3,00	2,95	4,05
Vf	4,20	3,00	3,25	3,20	3,35	3,90
Vg	3,30	2,60	3,20	3,10	3,00	3,90
Vh	4,15	3,30	3,40	3,30	3,25	4,10

Tabelle 4: Hämatokrit in % nach Zusatz von 0,5 ml 1 m NaCl-Lsg. bei 8 Blutproben. Gesamtversuchsdauer 300 Minuten.

Zeit Probe	t_0	t_0'	t_{90}	t_{180}	t_{240}
Va	34	30	32	33	32
Vb	-	34	36	35	34
Vc	41	31	34	33	33
Vd	46	36	39	38	39
Ve	-	31	33	36	35
Vf	48	39	41	41	40
Vg	47	39	39	40	40
Vh	-	31	32	32	32

wieder Veränderungen, die allesamt in Richtung eines Ausgleichs der bestehenden Konzentrationsgradienten verlaufen. Diese Tatsache wird als Hinweis dafür gewertet, daß 5 Stunden nach Versuchsbeginn, wahrscheinlich aufgrund einer beginnenden Erschöpfung der Glukosevorräte der Blutprobe, die aktiven Transportvorgänge der Membranen nicht mehr voll intakt sind, d.h. daß es zu einer beginnenden Membraninsuffizienz kommt. Bei Versuchen sollte die "Maximalzeit" von 240 Minuten nicht überschritten werden.

Wir haben aus den Vorversuchen folgende Konsequenzen für die Hauptversuche gezogen:

1. Die durch den Zusatz von wässriger Kochsalzlösung ausgelösten Umverteilungsvorgänge im Bereich des Elektrolyt- und der Wasserverteilung, sind nach 90 Minuten abgeschlossen; ein neues Steady State ist dann eingestellt.
2. Der Glukosevorrat der nicht äquilibrierten venösen Blutproben reicht aus, um die nach 90 Minuten eingestellten Plasmakonzentrationen für weitere 150 Minuten aufrecht zu erhalten.
3. Der Kochsalzzusatz in Form einer hypertonischen, wässrigen Lösung führt sowohl zum Einstrom von Natrium als auch zum Einstrom von Wasser in die Erythrozyten. Ob es zu einem wirklichen Kaliumausstrom, oder nur zu einer Wasserverschiebungsbedingten Kaliumkonzentrationserhöhung im Plasma kommt, kann auf diese Weise nicht geklärt werden.

Wir legen wegen 1. und 2. die Inkubationszeit bei den Hauptversuchen auf

2 Stunden fest. Das Versuchsblut wird von Versuchsbeginn 30 Minuten lang mit Raumluft, die auf 40 mmHg CO_2 -Gehalt eingestellt ist, äquilibriert. Aus der Äquilibrierungs- und Inkubationszeit ergibt sich eine Gesamtversuchsdauer von ca. 2 1/2 Stunden. Diese Zeit liegt deutlich unterhalb der Grenze, die wir mit Hilfe der Vorversuche als Maximalzeit (240) ermittelt haben. Das Versuchsblut kann daher in guter Näherung während der 2 1/2 Stunden Versuchsdauer als ausreichend leistungsfähiges lebendes Gewebe angesehen werden.

1.2. Methodik der Hauptversuche

1.2.1. Versuchsplan

Um über die oben genannten Hypothesen H1 und H2 entscheiden zu können, müssen zu Blutproben von gesunden Probanden Na^+ - und K^+ -Zusätze gegeben werden. Um Einflüsse des Säuren-Basen-Haushalts auf die extra-intraerythrozytäre Na^+ - K^+ -Verteilung möglichst gering zu halten, wurden Blutproben benutzt, die unter einem CO_2 -Partialdruck von 40 mmHg äquilibriert wurden. Den Vollblutproben wurden dann festgelegte Mengen von NaCl bzw. KCl zugesetzt und nach Ablauf der Inkubationszeit von 2 Stunden die dann resultierenden Konzentrationen von Natrium und Kalium bestimmt. NaCl bzw. KCl wurden aus folgenden Gründen in kristalliner Form zugesetzt: Die Vorversuche hatten unter anderem ergeben, daß die zu beobachtende Kaliumkonzentrationsänderung bei Natriumzusatz sowohl auf eine Wasserver-

schiebung vom Plasma in die Erythrozyten als auch auf eine Kaliumverschiebung in umgekehrter Richtung zurückgeführt werden können. Um über diesen Sachverhalt genauere Aussagen machen zu können, mußten wir in jedem Fall zwischen Wasserverschiebungen und Elektrolytverschiebungen gesondert unterscheiden. Gibt man zu Vollblut einen kristallinen Zusatz von NaCl bzw. KCl, so wird infolge des gestörten osmotischen Gleichgewichts zunächst Wasser aus den Erythrozyten in das Plasma strömen, womit die Konzentration des "alternierenden" Ions K^+ bzw. Na^+ im Plasma kleiner würde. Hat dessen Plasmakonzentration nach Erreichen der stationären Elektrolytverteilung aber zugenommen, so kann dies somit kaum allein auf osmotische Effekte, die durch den Zusatz entstanden sind, zurückgeführt werden; es hätte dann tatsächlich ein Transport von K^+ bzw. Na^+ in das Plasma stattgefunden. Wasser- und Elektrolytverschiebungen können nur mit Hilfe von Bilanzbetrachtungen quantitativ überprüft werden. Die zugesetzte Stoffmenge muß nach Gleichgewichtseinstellung der Stoffmengenänderung im Plasma und in den Erythrozyten entsprechen. Diese Bilanz stellt zugleich eine Möglichkeit dar, die Genauigkeit der Messungen zu überprüfen. Hieraus resultierte die Notwendigkeit, die Salzzusätze in Kristallform zu applizieren. Weiterhin konnten wir uns mit der Ermittlung der Plasmakonzentrationen alleine nicht zufrieden geben. Vielmehr waren wir bestrebt, einen zu erwartenden Elektrolytzuwachs im Plasma durch einen entsprechenden Elektrolytverlust im Erythrozyten bilanzieren zu können. Nur so würden wir eine wirkliche Substanzverschiebung nachweisen können. Durch Bilanzierung der verschobenen Mengen werden wir

auch in die Lage versetzt, die Genauigkeit der flammenphotometrischen Elektrolytbestimmungen zu überprüfen.

Die sonst allgemein üblichen direkten intraerythrozytären Konzentrationsbestimmungen haben wir bei unseren Versuchen nicht durchgeführt. Statt dessen bestimmten wir die Vollblutkonzentration für Natrium und Kalium und errechneten unter Zuhilfenahme der Plasmakonzentrationen und des Hämatokrites die intraerythrozytären Konzentrationen. Zwei Gründe haben uns zu diesem Vorgehen veranlaßt. Einmal entspricht die Vollblutbestimmung in einem weitaus größeren Maße der Elektrolytbestimmung in einem Stück Muskelgewebe (siehe auch Abschnitt I. Einleitung), ist also repräsentativer für den Gesamtbestand des Organismus an Natrium und Kalium und ermöglicht somit sofort die Differentialdiagnose zwischen Bilanz- und Verteilungsstörung. Zum Zweiten spielen bei der Bestimmung der Vollblutkonzentrationen Wasserverschiebungen von Intra- zum Extrazellulärraum oder umgekehrt, die bei allen Trennverfahren auftreten, keine Rolle, d.h. sie beeinträchtigen das Meßergebnis nicht. (Der Erythrozyt reagiert wegen seines kleinen Wassergehaltes schon bei relativ geringen Wasserverschiebungen mit vergleichsweise starken Konzentrationsänderungen. Wasserverschiebungen können u.U. schon durch die Zentrifugation auftreten.) Darüberhinaus umgeht man mit der Vollblutbestimmung den Fehler, der durch das sogenannte "trapped plasma" verursacht wird. Es wurden daher die entsprechenden Elektrolytkonzentrationen C_x^p im Plasma und C_x im Vollblut gemessen. Daraus ergibt sich die auf das Wasserpartialvolumen W^e des Plasma bezogene Konzentration c_x^e zu:

$$c_x^e = \frac{C_x^p}{W^e} \quad (1)$$

c_x^e : Konzentration des Stoffes x im Plasmawasser in mVal/l Plasma-H₂O

C_x^p : gemessene Konzentration des Stoffes x im Plasma in mVal/l Plasma

W^e : Wasserpartialvolumen des Plasma in L Plasma-H₂O/l Plasma.

Die auf das Wasserpartialvolumen W^i der Erythrozyten bezogene Konzentration c_x^i berechnet sich nach:

$$c_x^i = \frac{C_x - C_x^p \cdot V^e}{W^i V^i} \quad (2)$$

c_x^i : Konzentration der Substanz x im Ery-Wasser in mVal/l Ery-H₂O

C_x : gemessene Konzentration der Substanz x im Vollblut in mVal/l Blut

V^e : Plasmapartialvolumen in l Plasma/l Blut

W^i : intraerythrozytäres Wasserpartialvolumen in l Ery-H₂O/l Ery

V^i : Erythrozyten(partial)volumen in l Ery/l Blut

V^i hängt mit dem Hämatokritwert Hkt (in % angegeben) folgendermaßen zusammen: $V^i = \text{Hkt}/100$. Außerdem gilt: $V^e = 1 - V^i$. Damit sind V^e , V^i Größen, die direkt aus der Hämatokritmessung hervorgehen.

Die zur Berechnung der Konzentrationen c_x^e und c_x^i notwendigen Wasserpartialvolumina ergeben sich wie folgt: Zunächst ist

$$\begin{aligned} BW &= W_0^e V_0^e + W_0^i V_0^i \\ &= W_0^e (1 - V_0^i) + W_0^i V_0^i \end{aligned} \quad (3)$$

wobei BW das Wasserpartialvolumen im Vollblut bedeutet (l Blut-H₂O/l Blut).

Für Blut von gesunden Probanden ist $W_0^i = 0.71$ (DILL et al., 1937 sowie

EISENMANN et al., 1936) und $W_0^e = 0.985 - 0.000745 \cdot P$ (P: Konzentration der Plasmaproteine in g/l Plasma, d.h. für $P = 72$ g/l ist $W = 0.931$).

Mißt man daher den Hämatokritwert $100 \cdot V_0^i$ der Blutprobe vor dem Salzzusatz ("Nativprobe" siehe weiter unten), so läßt sich BW berechnen. Bei entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen während des Versuchsablaufs (es darf weder Wasser in die Proben gelangen, noch welches verdunsten) ist BW aber für alle Proben, die einem Blut angehören, eine Konstante.

Nehmen wir an, nach der Inkubationszeit werde für eine Probe der Hämatokritwert $100 \cdot V_0^i$ gemessen. Wenn V_0^i , W_0^e , W_0^i die Daten der zugehörigen Nativprobe sind, so ergeben sich die zu V^i gehörenden Partialvolumina W^e , W^i aus der Überlegung, daß z.B. die Volumenveränderung $\Delta V^i = V^i - V_0^i$ allein auf einer intra-extraerythrozytären Wasserverschiebung gleichen Volumens beruht. Das bedeutet aber

$$W^i V^i = W_0^i V_0^i + \Delta V^i \quad (4)$$

und entsprechend

$$W^e V^e = W_0^e V_0^e + (V^e - V_0^e) \quad (5)$$

Wegen $V^e - V_0^e = V_0^i - V^i = -\Delta V^i$ ergibt sich für Gleichung (5):

$$\begin{aligned} W^e (1 - V^i) &= W_0^e V_0^e - \Delta V^i \\ &= W_0^e (1 - V_0^i) - \Delta V^i \end{aligned} \quad (6)$$

Addiert man (4) und (6), so ergibt sich Gleichung (3):

$$W^i V^i + W^e (1 - V^i) = W_0^i V_0^i + W_0^e (1 - V_0^i) = BW$$

Bei Kenntnis von W_0^e , W_0^i und bei Voraussetzung der Konstanz von BW lassen sich daher die Wasserpartialvolumina W^e , W^i für die Zusatzproben aus den gemessenen Hämatokritwerten $100 \cdot V^i$ nach (4) und (6) berechnen.

Für den eigentlichen Versuch wurde das heparinisierte Blut eines Probanden in vier gleiche Teile geteilt. Dem ersten Teil wurde NaCl, dem zweiten Teil wurde KCl zugesetzt, der dritte Teil wurde ohne Zusatz als Blindprobe genauso weiterbehandelt wie die beiden vorgenannten Teilmengen. Der vierte Teil der Probe, die sogenannte Nativprobe, wurde sofort analysiert. Sie gab einen Überblick über die Elektrolytverhältnisse, wie sie vor Versuchsbeginn geherrscht haben.

Um sicher zu sein, daß beim Pipettieren der vier Teilproben keine Hämatokritänderungen auftraten, d.h. die vier Teilproben hinsichtlich ihres Bestandes an Erythrozyten und Plasma identisch waren, haben wir bei jeder Teilprobe jeweils eine Hämoglobinbestimmung durchgeführt. Wenn die Teilproben annähernd gleichen Hämoglobingehalt besitzen, so haben wir in Bezug auf die Konstanz von BW zusätzliche Sicherheit.

Es war zu erwarten, daß der K^+ - bzw. Na^+ -Zusatz relativ kleine intra- oder extraerythrozytäre Konzentrationsänderungen verursacht. Es mußten daher hohe Anforderungen an die Versuchsgenauigkeit gestellt werden. Wir haben daher zu H1 und H2 zusätzliche Hypothesen formuliert, deren statistische Entscheidung Aufschluß über die Güte der durchgeführten Untersuchungen gibt:

H_A : Die K^+ -Vollblutkonzentrationen der Blindproben und der zugehörigen Na^+ -Zusatzproben zeigen keinen Unterschied.

H_B : Die Na^+ -Vollblutkonzentrationen der Blindproben sind die gleichen wie die der zugehörigen K^+ -Zusatzproben.

H_C : Ein effektiver Verlust oder Gewinn an intraerythrozytärem Natrium bilanziert sich für die K^+ -Zusatzproben mit einem Gewinn bzw. Verlust von Plasmanatrium.

H_D : Ein effektiver Verlust oder Gewinn an intraerythrozytärem Kalium bilanziert sich für die Na^+ -Zusatzproben mit einem Gewinn bzw. Verlust von Plasmakalium.

1.2.2. Zur Versuchsdurchführung

Blutentnahme und Äquilibration

Aus der gestauten Cubitalvene des Probanden werden ca. 30 ml Blut durch Venenpunktion entnommen, und mit 0.2 ml Heparin-Lösung (Liquemin^(R)) ungerinnbar gemacht. Die Blutprobe wird zur Äquilibration in ein Tonometer gefüllt (Volumen ca. 150 ml); das Gefäß wird mit einem geschliffenen Glasstopfen verschlossen. Es befindet sich in einem Wasserbad, das mittels Thermostat und Umwälzanlage auf 37°C Temperatur eingestellt ist. Die Temperaturschwankung während der Äquilibrationszeit war kleiner als $\pm 0.1^\circ C$.

Das Blut wird unter vorsichtigem Schütteln 30 Minuten lang mit einem Wasserdampfgesättigten, auf 37°C erwärmten Raumluft-CO₂-Gemisch (CO₂ Partialdruck = 40 Torr) das mit einer Gasmischpumpe (Fa. Wösthoff) hergestellt wird, überblasen und äquilibriert. (Die Überprüfung des eingestellten CO₂-Partialdrucks erfolgte mittels der Gasanalyse nach Scholander.)

Präparation der Inkubationsgefäße

Es wird eine 0.24 %-ige bzw. 0.30 %-ige NaCl-Lösung und eine 0.09 %-ige KCl-Lösung mit Aqua destillata hergestellt; sodann werden jeweils 1 ml dieser Lösungen in gestäubte Inkubationsröhrchen einpipettiert (Automatikpipette der Fa. Eppendorf). Die Gefäße werden dann offen im Trockenschrank einer Temperatur von ca. 80°C ausgesetzt und die Lösungen dabei eingedampft. Der kristalline Rückstand entspricht mit hinreichender Genauigkeit der gewünschten Einwaage von 2.4 mg (bzw. 3.0 mg) NaCl und 0.9 mg KCl. Die Röhrchen werden mit "Na" bzw. "K" gekennzeichnet. Zwei weitere Röhrchen, die keine Zusätze enthalten, bekommen die Bezeichnungen "N" (Nativprobe) und "B" (Blindprobe).

Teilen des Versuchsblutes und Abfüllen in die Inkubationsröhrchen

Nach der Äquilibration werden jeweils 6 ml der äquilibrierten Blutprobe aus dem Tonometer mit einer Vollpipette in die Glasröhrchen einpipettiert. Für die viermalige Entnahme des Versuchsblutes wird die Schüttelvorrichtung des Tonometers kurz abgeschaltet, das Äquilibrationsgas strömt aber weiter. Gleichzeitig wird in die im Warmwasserbad stehenden Inkubationsgefäße erwärmtes Äquilibrationsgas eingeblasen. Die Röhrchen werden sofort nach Einfüllen der Teilprobe mit einem Gummistopfen luftdicht verschlossen.

Die Inkubationsröhrchen die den Natrium- bzw. den Kaliumzusatz enthalten und das Gefäß mit der zusatzfreien Blindprobe (Bezeichnungen Na, K und B), werden in einen Wärmeschrank gegeben, wo sie unter langsamer Rotation (ca. 20 U/min) bei 37°C (Thermostat, Heizspirale und Ventilator) bei einer Temperaturschwankung von $\pm 0,5^\circ\text{C}$ 2 Stunden inkubiert werden.

Die Nativprobe wird sofort, die Zusatzproben und die Blindprobe werden nach Ablauf der Inkubationszeit analysiert.

Analysen

1. pH-Bestimmung im Vollblut bei 37°C mit pH-Elektrode (Fa. Radiometer).
2. Hb-Bestimmung mit der Cyan-Hb-Methode, Messung mit Photometer (Fa. Bausch und Lomb).
3. Natrium- und Kaliumbestimmung im Vollblut: Verdünnung 1 : 200 mit Pipettierautomat (Fa. Ima), Messung mit Flammenphotometer der Fa. Eppendorf gegen selbst hergestellte Standardlösung (K^+ -Konzentration 48 mval/l, Na^+ -Konzentration 89 mval/l)¹⁾
Zur Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Plasma wurden Verdünnungen von 1 : 200 für Na^+ und 1 : 20 für K^+ hergestellt.
4. Hämatokritbestimmung durch Mikrohämatokritmethode (Hämatokrit-Zentrifuge der Fa. Christ), Zentrifugation bei 15 000 U/min für 3 Minuten, Ablesen mit Mikroskop in einer nach eigenen Angaben angefertigten Meßeinrichtung (Reproduzierbarkeit der Ablesung $\pm 0,25$ Hkt-Einheiten).

1) Nach Auskunft der Firma Eppendorf ist das von uns benutzte Flammenphotometer für Bestimmungen von Ionenkonzentrationen im Vollblut an sich nicht ausgelegt. Die starke Eiweiß-"Verschmutzung", die das Vollbluthämolyat enthält, verfälscht das Meßergebnis nach oben. Der Fehler ist nicht linear, da er unter anderem vom Hämoglobingehalt der Blutprobe abhängt. Nun variiert die Hb-Konzentration zwischen den Proben eines Versuchsblutes in nur geringem Maße. Außerdem kam es uns auf die Messung kleiner Konzentrationsdifferenzen an und nicht so sehr auf die Absolutgröße der zu messenden Konzentrationen. Deshalb ist in diesem Fall die Verwendung der von uns benutzten flammenphotometrischen Methode möglich. Da der Fehler der Plasmabestimmungen wesentlich kleiner ist, folgt nach Gleichung (2) aus einer zu hohen Bestimmung der Vollblutkonzentration C_X ein zu hoher Wert der entsprechenden intraerythrozytären Konzentration c_X^i . Es handelt sich aber, wie erwähnt, um einen für alle Proben eines Versuchsblutes annähernd gleich großen systematischen Fehler, der sich bei Differenzbildung weitgehend weghebt.

Die Analysen 1, 2 und 4 sind als Doppelbestimmungen, die Analysen 3 als Vierfachbestimmungen angelegt, wobei jeweils zwei Verdünnungsansätze hergestellt werden, deren Konzentrationen dann flammenphotometrisch bestimmt werden. Die Analyseergebnisse werden in Versuchsprotokollen festgehalten. Für die Mehrfachbestimmungen wird jeweils das arithmetische Mittel berechnet.

2. Meßergebnisse und Auswertung, Hauptversuche

2.1. pH-Werte

Da, wie in der Einleitung erwähnt, pH-Wert-Veränderungen ebenfalls eine intraerythrozytäre Umverteilung von Na^+ und K^+ nachsichziehen, haben wir zunächst das Verhalten der pH-Werte bei Versuchsdurchführung zu überprüfen.

Die Größe der stoffwechselbedingten Säuerung der Proben, die während der Inkubationszeit unter konstantem CO_2 -Partialdruck auftritt hält sich in relativ engen Grenzen. Wir haben den pH der Nativprobe dem pH der Blindprobe nach Inkubation gegenübergestellt und die ermittelten Werte in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5: pH-Werte von Nativ-(pH_N) und Blind-(pH_B) Proben, sowie zugehörige Differenzen $\Delta \text{pH} = \text{pH}_N - \text{pH}_B$

Nr.	pH_N	pH_B	ΔpH
1	7.320	7.271	0.049
2	7.301	7.259	0.042
3	7.425	7.238	0.142
4	7.399	7.304	0.095
5	7.450	7.328	0.122
6	7.368	7.255	0.113
7	7.400	7.380	0.020
8	7.350	7.319	0.031
9	7.391	7.302	0.089
10	7.368	7.295	0.073
Mittelwert			0.078

Nach Tabelle 5 kommt es während der zweistündigen Inkubationszeit bei allen Versuchen, zu einem pH-Abfall, der im Mittel 0,078 pH-Einheiten beträgt (Maximalabweichung = $\Delta\text{pH-max}$ 0,142, Minimalabweichung = $\Delta\text{pH-min}$ 0,020). Der einseitige Test gegen $\Delta\text{pH} = 0$, ergibt ein signifikantes $t = 5,93$ (tabelliertes $t = 1,83$ für 9 Freiheitsgrade, einseitige Fragestellung und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%). Da wir nachfolgend als Bezugsgrößen für aufgetretene Elektrolytverschiebungen die Analysenergebnisse der Blindprobe verwenden, spielen die Elektrolyt- und Wasserverschiebungen, die sich aufgrund des pH-Abfalls während der Inkubationszeit einstellen, für unsere Untersuchungen keine ausschlaggebende Rolle. Vergleicht man nun die pH-Verhältnisse der Blindproben mit denjenigen, die sich bei den Natrium- bzw. Kaliumzusatzproben einstellen, so ergibt sich folgendes Bild.

Tabelle 6: pH-Vergleich zwischen Blindproben und Natriumzusatzproben (pH_{Na}), $\Delta\text{pH} = \text{pH}_{\text{Na}} - \text{pH}_{\text{B}}$

Nr.	pH_{B}	pH_{Na}	ΔpH
1	7.271	7.309	0.038
2	7.259	7.259	0.0
3	7.283	7.330	0.047
4	7.304	7.313	0.009
5	7.328	7.271	- 0.057
6	7.255	7.205	- 0.050
7	7.308	7.300	- 0.008
8	7.319	7.258	- 0.061
9	7.302	7.319	0.017
10	7.295	7.305	0.010
Mittelwert			- 0.055

Tabelle 7: pH-Vergleich zwischen Blindprobe und Kaliumzusatzprobe (pH_K), $\Delta \text{pH} = \text{pH}_K - \text{pH}_B$

Nr.	pH_B	pH_K	ΔpH
1	7.271	7.271	0.0
2	7.259	7.262	0.003
3	7.283	7.313	0.030
4	7.304	7.305	0.001
5	7.328	7.285	-0.043
6	7.255	7.242	-0.013
7	7.380	7.355	-0.017
8	7.318	7.300	-0.019
9	7.302	7.298	-0.004
10	7.297	7.283	-0.012
Mittelwert			-0.004

Bei den Natriumzusatzproben (Tabelle 6) kommt es in fünf Fällen zu einer Alkalisierung, die im Mittel 0.025 pH-Einheiten beträgt (Delta-pH-max 0.038, Delta-pH-min 0.009). In vier Fällen kommt es zu einer Säuerung, die im Mittel 0.062 pH-Einheiten beträgt (Delta-pH-max 0.080, Delta-pH-min 0.050). In einem Fall ist der pH-Wert gleich.

Bei den Kaliumzusatzproben (Tabelle 7) kommt es in drei Fällen zu einer Alkalisierung, hier beträgt der Mittelwert 0.013 pH-Einheiten. (Delta-pH-max 0.030, Delta-pH-min 0.001) In sechs Fällen stellt sich eine Säuerung ein, deren pH-Wertunterschied im Mittel 0.018 pH-Einheiten beträgt (Delta-pH-max 0.043, Delta-pH-min 0.004). Auch hier stellt sich in einem Versuch bei Blindprobe und Kaliumzusatzprobe der gleiche pH-Wert ein.

Der einseitige t-Test gegen $\Delta \text{pH} = 0$. ergibt sich für die ΔpH -Werte der

Tabelle 6 (Natriumzusatzproben) $t_{\text{N.}} = -0.89$ und für die der Tabelle 7 (Kaliumzusatzproben) $t_{\text{K.}} = -0.63$. Beide t -Werte sind nicht signifikant. Die Mittelwerte für ΔpH sind daher in beiden Fällen nicht signifikant von Null verschieden. Wir können daher davon ausgehen, daß der notwendige Konzentrationsvergleich zwischen Zusatz- und Blindproben weitgehend unabhängig von den betreffenden pH-Wert-Differenzen ist.

2.2. Veränderungen der Natrium- und Kaliumkonzentrationen durch Zusatz von NaCl bzw. KCl

Bei Zusatz von 2,4 bzw. 3,0 mg Natriumchlorid zu 6 ml Vollblut mußte sich rein rechnerisch die Konzentration für Natrium im Vollblut um 6,84 bzw. 8,55 mval/l Vollblut erhöhen. Die tatsächlich ermittelte Konzentrationserhöhung liegt für den Zusatz von 2,4 mg (bei 5 Versuchen) im Mittel bei 6,8 mval/l, bei den fünf Versuchen bei denen 3,0 mg NaCl zugesetzt wurde liegt die gemessene Konzentrationserhöhung bei 8,5 mval/l Vollblut im Mittel (siehe Tabelle 9). Bei Zusatz von 0,9 mg KCl zu der Versuchsblutprobe mußte sich rein rechnerisch die Konzentration von Kaliumchlorid um 2,01 mval/l erhöhen. Die tatsächlich ermittelten Konzentrationserhöhungen betragen im Mittel 2,1 mval/l Vollblut (siehe auch Tabelle 8). Die gute Übereinstimmung zwischen eingewogenen und gemessenen Zusatzmengen spricht zunächst für eine genügend hohe Genauigkeit der im Verlaufe der Versuchsdurchführung vorgenommenen Volumenmessungen. Von größerer Wichtigkeit ist die Folgerung, daß im Rahmen unseres Versuchsplans auch die flammenphotometrische Bestimmung der auftretenden Konzentrationsände-

rungen offenbar genügend genau ist, um die erwarteten, relativ kleinen Stoffverschiebungen nachzuweisen (siehe auch Fußnote, Seite 27).

Zur weiteren Prüfung der Versuchsgenauigkeit testen wir die Mittelwerte der Spalten 1 und 3 von Tabelle 8 und die der Spalten 1 und 2 von Tabelle 9.

Damit führen wir eine Entscheidung über die Hypothesen H_A und H_B herbei.

In diesem wie in allen anderen Fällen wird ein t-Test für abhängige Stichproben (Blind- und Zusatzproben gehören jeweils zum gleichen Blut) durchgeführt, wobei es sich bei den Hypothesen H_A und H_B um zweiseitige Fragestellungen handelt. Der tabellierte t-Wert für 9 Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist $t = 2,26$.

Für die genannten Mittelwerte nach Tabelle 8 ergibt sich $t = 2,23$ und für die nach Tabelle 9 ist $t = -0,63$. In beiden Fällen ist $|t| < t_t$, d.h. die t-Werte sind nicht signifikant. Die Hypothesen H_A und H_B können daher nicht abgelehnt werden; es spricht insofern nichts für einen systematischen Fehler bei der Versuchsdurchführung, der die K^+ - bzw. Na^+ -Vollblutkonzentrationen hätte beeinflussen können.

Als Mittelwerte ergeben sich aus der einschlägigen Literatur für die Na^+ -Vollblutkonzentration 83,6 mval/l Blut und für die entsprechende K^+ -Konzentration 46,1 mval/l Blut (zitiert nach BRODDA, 1971). Dagegen erhält man als Mittelwerte für die Blindproben nach Tabelle 8 bzw. 9 $C_K = 47,1$ mval/l Blut und $C_{Na} = 93,1$ mval/l Blut. Es kann angenommen werden, daß - wie bereits erwähnt - die Na^+ -Vollblutkonzentration durch das flammenphotometrische Verfahren von uns zu hoch bestimmt wird. Im Rahmen unserer Fragestellung stört dieser Fehler aber nicht.

TABELLE 8: GEMESSENE K-VOLLBLUT-
KONZENTRATIONEN (MVAL/L BLUT)

NR.	BLINDPROBE	K-ZUSATZ	NA-ZUSATZ
1	45.75	48.25	45.50
2	49.25	51.25	49.00
3	44.50	47.75	44.50
4	52.25	53.50	51.50
5	51.50	53.50	51.50
6	46.00	48.25	45.75
7	44.50	46.50	44.50
8	42.00	43.75	41.75
9	48.25	50.00	47.75
10	47.50	49.00	47.75

TABELLE 9: GEMESSENE NA-VOLLBLUT-
KONZENTRATIONEN (MVAL/L BLUT)

NR.	BLINDPROBE	K-ZUSATZ	NA-ZUSATZ
1	93.00	93.00	99.50
2	98.00	98.00	104.50
3	91.00	91.50	98.00
4	89.25	89.50	98.00
5	87.25	87.75	96.00
6	93.50	93.00	101.75
7	95.50	95.50	103.00
8	98.00	98.50	106.75
9	93.00	93.00	101.50
10	92.75	92.25	99.25

TABELLE 10: PARTIALVOLUMINA.
GEMESSEN WURDE DER HAEMATOKRITWERT 100*VI.
VI:PARTIALVOLUMEN DER ERYTHROZYTEN IM BLUT,
WE:PLASMAWASSER-PARTIALVOLUMEN, WI:INTRAERY-
THROZYTARES WASSERPARTIALVOLUMEN. WE UND WI
WURDEN NACH DEN GLEICHUNGEN (5) BZW. (6) BE-
RECHNET.

NR.		BLINDPROBE	K-ZUSATZ	NA-ZUSATZ
1	VI	0.452	0.441	0.434
	WE	0.931	0.932	0.933
	WI	0.712	0.705	0.700
2	VI	0.435	0.430	0.430
	WE	0.933	0.933	0.933
	WI	0.701	0.697	0.697
3	VI	0.435	0.432	0.435
	WE	0.933	0.933	0.933
	WI	0.701	0.699	0.701
4	VI	0.489	0.474	0.469
	WE	0.926	0.928	0.928
	WI	0.734	0.725	0.722
5	VI	0.503	0.493	0.493
	WE	0.923	0.925	0.925
	WI	0.741	0.736	0.736
6	VI	0.474	0.471	0.454
	WE	0.928	0.928	0.930
	WI	0.725	0.723	0.713
7	VI	0.445	0.435	0.425
	WE	0.932	0.933	0.934
	WI	0.707	0.701	0.694
8	VI	0.410	0.386	0.386
	WE	0.936	0.938	0.938
	WI	0.683	0.663	0.663
9	VI	0.459	0.440	0.435
	WE	0.930	0.932	0.933
	WI	0.716	0.704	0.701
10	VI	0.459	0.440	0.435
	WE	0.930	0.932	0.933
	WI	0.716	0.704	0.701

In Tabelle 10 sind die aus den Hämatokritmessungen nach den Gleichungen (4) und (6) berechneten Partialvolumina aufgeführt. Wie zu erwarten hat sich das durch die Zugabe der Zusätze ins Plasma zunächst gestörte osmotische Gleichgewicht zum Teil durch eine Wasserverschiebung aus den Erythrozyten ins Plasma wiederhergestellt (Abfall von W^i und Zunahme von W^e von Blind- über K-Zusatz- zu Na-Zusatzprobe). Die Änderungen von V^i bzw. W^e und W^i sind für die Na-Zusatzprobe größer als für die K-Zusatzprobe, weil bei ersterer der Zusatz eine stärkere Konzentrationsänderung im Plasma hervorrief.

Die durch die Zusätze bewirkten Erhöhungen des Gesamtbestandes an Natrium bzw. an Kalium haben während der Inkubationszeit zu einer Neuverteilung der Elektrolyte, und damit zu veränderten Plasmaelektrolytkonzentrationen für Natrium und Kalium geführt. Die beiden nachfolgenden Tabellen 11 und 12 verdeutlichen diese Konzentrationsänderungen.

TABELLE 11: GEMESSENE PLASMA-
K-KONZENTRATIONEN (MVAL/L PLASMA)

NR.	BLINDPROBE	K-ZUSATZ	NA-ZUSATZ
1	3.87	6.77	4.10
2	4.72	8.30	5.57
3	3.80	6.95	4.15
4	4.27	7.42	4.60
5	3.57	6.60	4.15
6	3.10	6.02	3.57
7	3.65	6.47	4.02
8	4.12	6.85	4.32
9	4.25	7.12	4.45
10	3.60	6.65	4.12

TABELLE 12: GEMESSENE PLASMA-
NA-KONZENTRATIONEN (mVAL/L PLASMA)

NR.	BLINDPROBE	K-ZUSATZ	NA-ZUSATZ
1	140.00	140.75	146.50
2	140.75	143.50	149.50
3	134.50	135.25	142.00
4	140.00	142.40	149.50
5	137.75	139.25	146.50
6	142.00	142.50	149.50
7	142.50	143.00	149.50
8	138.00	138.50	147.50
9	139.75	142.00	150.50
10	139.50	140.00	148.00

Tabelle 11 zeigt zunächst, daß verglichen mit der Blindprobe die Plasmakonzentrationen nicht nur bei KCl-Zusatz angestiegen sind, sondern daß auch bei allen Natriumzusatzproben es zu einer Erhöhung der Plasmakaliumkonzentration gekommen ist. Die Gegenüberstellung der Plasma-Natrium-Konzentrationen der Blindprobe, der Natriumzusatzprobe und der Kaliumzusatzprobe in Tabelle 12 zeigt analog zu Tabelle 11 eine Erhöhung der Plasmanatriumkonzentrationen nicht nur bei Zusatz von Natrium sondern auch bei Zusatz von KCl zum Versuchsblut. Zusammenfassend läßt sich aus den Tabellen 10 und 11 vermuten, daß bei Zusatz von NaCl zum Versuchsblut eine Erhöhung der Plasma-Kalium-Konzentration, und bei Zusatz von KCl eine Erhöhung der Plasma-Natrium-Konzentration resultiert.

Aufgrund der Versuchsanordnung - es handelt sich bei den Proben jeweils um geschlossene Systeme - kann eine Substanz, die im Blutplasma erscheint, nur

aus den Erythrozyten stammen. Wenn es sich bei Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Natrium bzw. Kalium, die nach Zusatz des jeweiligen Alternations beobachtet werden, tatsächlich um Elektrolytverschiebungen zwischen den Blutkompartimenten handelt, müßte sich der Substanzgewinn des jeweiligen Ions im Plasma durch einen entsprechenden Substanzverlust im Erythrozyten belegen lassen. Wir ermitteln zunächst mit Hilfe der Gleichungen (1) und (2) sowie unter Verwendung der berechneten Wasserpartialvolumina (Tabelle 9) die auf das Plasma- bzw. Erythrozytenwasser bezogenen Konzentrationen. Zusätzlich berechnen wir das intra-extraerythrozytäre Verteilungsverhältnis $R_X = c_X^i / c_X^e$ für Natrium und Kalium. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13 bis 15 dargestellt. ¹⁾

Nach Tabelle 13 kommt es bei allen Kaliumzusatzproben zu einer Erniedrigung der intraerythrozytären und zu einer Erhöhung der extraerythrozytären Na^+ -Konzentration. Der einseitige t-Test ergibt für den Vergleich der Mittelwerte der Spalten 1 und 4 (c_{Na}^e Blindprobe gegen c_{Na}^e K^+ -Zusatzprobe) ein signifikantes $t = -2.56$; auch der t-Wert für den Vergleich c_{Na}^i Blindprobe gegen c_{Na}^i K^+ -Zusatzprobe ist signifikant: $t = 6.09$. Die nach Tabelle 10 stattfindende Wasserverschiebung (vom Erythrozyten in das Plasma) ist dem beobachteten Effekt gerade entgegengerichtet; sie müßte ohne weiteres zu einer Konzentrationserhöhung im Zellinnern führen. Es muß daher in diesem Fall eine effektive Na^+ -Verschiebung in Übereinstimmung mit Hypothese H1 stattgefunden haben. Entsprechend haben sich auch die Verteilungsquotienten R_{Na} für die K^+ -Zusatzprobe gegenüber der Blindprobe verkleinert.

1) Aus technischen Gründen sind in den Computerausdrucken Tabellen 7 - 16 keine Indizierungen verwendet. Anstelle von z.B. c_X^i steht dort CIX.

TABELLE 13: EXTRA-INTRAERYTHROZYTAERE NA-KONZENTRATIONEN (MVAL/L WASSER)
CENA: PLASMAKONZENTRATIONEN, CINA: INTRAERYTHROZYTAERE KONZENTRATIONEN,
RNA=CINA/CENA, WERTE BERECHNET AUS DEN DATEN DER TABELLEN 9, 10 UND 12.

NR.	BLINDPROBE			K-ZUSATZ		
	CENA	CINA	RNA	CENA	CINA	RNA
1	150.45	50.72	0.34	151.03	46.14	0.31
2	150.90	60.58	0.40	153.75	54.04	0.35
3	144.20	49.20	0.34	144.96	48.75	0.34
4	151.24	49.26	0.33	153.49	42.44	0.28
5	149.17	50.46	0.34	150.55	47.40	0.31
6	153.06	54.69	0.36	153.52	51.57	0.34
7	152.97	52.03	0.34	153.31	48.20	0.31
8	147.51	59.38	0.40	147.64	52.62	0.36
9	150.32	52.98	0.35	152.34	43.43	0.29
10	150.05	52.63	0.35	150.19	44.63	0.30

TABELLE 14: EXTRA-INTRAERYTHROZYTAERE K-KONZENTRATIONEN (MVAL/L WASSER).
CEK: PLASMAKONZENTRATIONEN, CIK: INTRAERYTHROZYTAERE KONZENTRATIONEN,
RK=CIK/CEK, WERTE BERECHNET AUS DEN DATEN DER TABELLEN 8, 10 UND 11

NR.	BLINDPROBE			NA-ZUSATZ		
	CEK	CIK	RK	CEK	CIK	RK
1	4.16	135.39	32.51	4.40	142.19	32.35
2	5.07	152.90	30.18	5.97	152.86	25.59
3	4.07	139.02	34.12	4.45	138.37	31.10
4	4.62	139.69	30.25	4.95	144.78	29.22
5	3.87	133.29	34.43	4.49	135.98	30.31
6	3.34	129.08	38.63	3.84	135.11	35.16
7	3.92	135.09	34.48	4.31	143.07	33.19
8	4.41	141.21	32.02	4.61	152.84	33.15
9	4.57	139.64	30.55	4.77	148.49	31.12
10	3.87	138.43	35.75	4.42	149.09	33.71

TABELLE 15: EXTRA-INTRAERYTHROZYTAERE KONZENTRATIONEN (MVAL/L WASSER)
BEZEICHNUNGEN WIE IN TABELLEN 14 BZW. 13.

NR.	K-ZUSATZ			NA-ZUSATZ		
	CEK	CIK	RK	CENA	CINA	RNA
1	7.27	142.97	19.67	157.05	54.54	0.35
2	8.89	155.19	17.45	160.18	64.32	0.40
3	7.45	144.95	19.46	152.24	58.26	0.38
4	8.00	144.28	18.03	161.03	54.96	0.34
5	7.14	138.07	19.35	158.39	60.00	0.38
6	6.49	132.41	20.40	160.70	62.26	0.39
7	6.94	140.63	20.26	160.09	57.82	0.36
8	7.30	154.60	21.17	157.24	63.27	0.40
9	7.64	148.64	19.45	161.35	53.98	0.33
10	7.13	146.27	20.50	158.67	51.23	0.32

Vergleicht man nun die Kaliumkonzentrationen für Blind- und Na^+ -Zusatzprobe aus Tabelle 14, so ergeben sich sowohl für die Mittelwerte von c_K^e ($t = -6.16$) als auch für die von c_K^i ($t = -6.35$) signifikante Unterschiede in dem Sinne, daß für die Na^+ -Zusatzprobe die K^+ -Konzentrationen sowohl intraerythrozytär als auch im Plasma angestiegen sind. Bis auf die Proben Nr. 2 und 3 gilt dies auch für die Einzelwerte. Da - wie oben geprüft - sich die K^+ -Vollblutkonzentrationen der Blind- und Na^+ -Zusatzproben nicht signifikant unterscheiden, scheint hier ein Widerspruch vorzuliegen. Nach Tabelle 10 ist aber auch hier die Elektrolytverschiebung durch eine Wasserverschiebung überlagert. Dadurch werden die Kaliumverschiebungen, die im Vergleich zu den Natriumverschiebungen um rund eine Zehnerpotenz kleiner sind, überkompensiert, so daß es trotz des intraerythrozytären Substanzverlustes zu Konzentrationserhöhungen im Erythrozyten kommt. Den endgültigen Nachweis, ob den extra- bzw. intraerythrozytären Konzentrationsänderungen echte Elektrolytverschiebungen zugrundeliegen, kann erst die Bilanzierung der verschobenen Substanzmengen bringen. Wie zu erwarten steigen die intra- und extraerythrozytären Na^+ -Konzentrationen für die Natrium-Zusatzproben und die entsprechenden K^+ -Konzentrationen für die K^+ -Zusatzproben gegenüber den Blindproben an (siehe Tabelle 15), denn es handelt sich ja bei den Zusatzproben um Bilanzstörungen *in vitro*. Während sich Natrium in den Na^+ -Zusatzproben mit ähnlich großem Quotienten R_{Na} wie in der Blindprobe verteilt, ist R_K für die Zusatzproben weit kleiner als für die Blindprobe.

Es könnte scheinen, der gesamte K^+ -Zusatz sei im Plasma geblieben und die Vergrößerung von c_K^i sei nur auf die Wasserverschiebung zurückzuführen. Dies ist jedoch nicht in toto der Fall. Für Probe Nr.1 ist z.B. nach Tabelle 10 für die Blindprobe $V_B^i = 0.452$, $W_B^i = 0.712$ und für die K^+ -Zusatzprobe $V_Z^i = 0.441$, $W_Z^i = 0.705$. Für die Zusatzprobe mußte sich daher ergeben

$$c_K^i = V_B^i W_B^i / (V_Z^i W_Z^i) \cdot c_{K,B}^i = 140.1 \text{ mval/l Ery-H}_2\text{O}.$$

Nach Tabelle 15 ist aber $c_{K,Z}^i = 142.97 \text{ mval/l Ery-H}_2\text{O}$, daher $c_{K,Z}^i > c_K^i$. Es muß also in diesem Fall ein Teil der dem Plasma zugegebenen Kaliumionen ins Erythrozyteninnere gewandert sein.

Für die starke Verkleinerung von R_K für die K^+ -Zusatzproben haben wir z.Zt. keine plausible Erklärung. Im Vergleich zu der relativ geringen Erhöhung von c_{Na}^e in den Na^+ -Zusatzproben stieg für die K^+ -Zusatzproben die Plasmakalium-Konzentration auf etwa das 1.8-fache. Vielleicht ist es in diesem Fall den aktiven Transportprozessen in der Erythrozytenmembran nicht mehr möglich, den normalen K^+ -Verteilungsquotienten aufrechtzuerhalten.

2.3. Bilanzierung der effektiven Verschiebung von Natrium und Kalium

Die im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Konzentrationsänderungen werden sowohl durch die Änderungen der Wasserpartialvolumina als auch durch eine effektive Verschiebung von Na^+ und K^+ bewirkt. Es gilt nun, diese effektive Verschiebung von der bloß durch den Wasserausstrom aus den Erythrozyten bewirkten Konzentrationsänderung zu trennen. Erst dann wird eine endgültige Entscheidung über die Hypothesen H_1 und H_2 sowie über H_C und H_D , welche letztere die Bilanzierung der effektiven Verschiebung erfordern, möglich sein.

Zur Berechnung der effektiven, d.h. von den Partialvolumina V^i , W^e , W^i unabhängigen Verschiebung hat man ein geeignetes Bezugsvolumen zu wählen. Ein solches Bezugsvolumen ist durch das Einheitsvolumen des Vollblutes gegeben. Wir haben daher für die intra- bzw. extraerythrozytären Konzentrationen c_x^i , c_x^e die entsprechenden Vollblutkonzentrationen C_x^i , C_x^e zu bilden:

$$C_x^i = V^i \cdot W^i \cdot c_x^i \quad (\text{mval/l Blut}) \quad (7)$$

$$C_x^e = V^e \cdot W^e \cdot c_x^e \quad (\text{mval/l Blut}). \quad (8)$$

C_x^i ist die Menge (Masse) des in den Erythrozyten eines Liters Blut vorhandenen Stoffes x (Na^+ oder K^+). Eine analoge Interpretation gilt für C_x^e . Mit Hilfe der Größen C_x^i und C_x^e bilanzieren wir die Stoffverschiebungen folgendermaßen: Es seien $C_K(B)$, $C_{\text{Na}}(B)$ (intra- oder extraerythrozytäre) Vollblutkonzentrationen für die Blindprobe und $C_K(\text{Na})$, $C_{\text{Na}}(K)$ solche für die K^+ - bzw. Na^+ -Zusatzprobe. Wir bilden:

$$\begin{aligned} \Delta C_K^e &= C_K^e(\text{Na}) - C_K^e(B) \\ \Delta C_K^i &= C_K^i(\text{Na}) - C_K^i(B) \\ \Delta C_{\text{Na}}^e &= C_{\text{Na}}^e(K) - C_{\text{Na}}^e(B) \\ \Delta C_{\text{Na}}^i &= C_{\text{Na}}^i(K) - C_{\text{Na}}^i(B) \end{aligned} \quad (9)$$

Genügende Genauigkeit bei der Messung und der allgemeinen Versuchsdurchführung vorausgesetzt sollte dann gelten (Bilanzierung):

$$\begin{aligned} \Delta C_K^e &= - \Delta C_K^i \quad \text{und} \\ \Delta C_{\text{Na}}^e &= - \Delta C_{\text{Na}}^i \end{aligned} \quad (10)$$

Die nach den Gleichungen (7) bis (9) berechneten Werte ΔC_K^e (PLASMA-K) und ΔC_K^i (ERY-K) sind in Tabelle 16 aufgeführt. In Tabelle 17 sind ΔC_{Na}^e mit PLASMA-NA und ΔC_{Na}^i mit ERY-NA bezeichnet.

Wir testen zunächst die Mittelwerte $\Delta C_{p,i,K}^{e,i}$ der effektiven Verschiebungen links- bzw. rechts-einseitig gegen Null (dies wird so von den Hypothesen H₁ und H₂ gefordert). Es ergeben sich die folgenden t-Werte: ΔC_K^e : t = 2.08; ΔC_K^i : t = -1.8; ΔC_{Na}^e : t = 2.92; ΔC_{Na}^i : t = -1.98. Bis auf den t-Wert für ΔC_K^i sind alle t-Werte signifikant. Daß ΔC_K^i nicht signifikant von Null verschieden ist, liegt wohl nur an dem "Ausreißer"-Wert $\Delta C_K^i = -1.01$ mval/l von Probe Nr. 4 und der dadurch bedingten Varianzvergrößerung. Der Grund für diesen zu kleinen Wert liegt in der offenbar fehlerhaften K^+ -Vollblutmessung von Na^+ -Zusatz- und/oder Blindprobe Nr. 4, denn nach Tabelle 8 beträgt die Differenz zwischen beiden Messungen -0.75 mval/l, dem Betrag nach die größte Differenz zwischen den Werten der Spalten 1 und 3. Nach Gleichung (2) wird dann aber c_K^i für die Na^+ -Zusatzprobe von vorneherein zu klein, was sich später bei der Differenzbildung nach Gleichung (9) auswirkt.

Wir dürfen insgesamt feststellen, daß es nach den hier vorgetragenen Untersuchungen keinen Grund gibt, an der Gültigkeit der Hypothesen H₁ und H₂ zu zweifeln: Eine Hyponatriämie als Bilanzstörung in vitro bewirkt eine K^+ -Verteilungsstörung im Sinne erhöhter Plasma- K^+ -Konzentrationen; und eine Hyperkaliämie als Bilanzstörung in vitro zieht eine Na^+ -Verteilungsstörung im Sinne erhöhter Natriumkonzentrationen im Plasma nach sich.

Dieses Ergebnis haben wir nun noch durch Entscheidungen über die Hypothesen

TABELLE 16: KONZENTRATIONSAENDERUNGEN
IN MVAL/L BLUT
NA-ZUSATZ-PROBE GEGEN BLINDPROBE

NR.	PLASMA-K	ERY-K
1	0.20	-0.45
2	0.51	-0.76
3	0.20	-0.20
4	0.26	-1.01
5	0.33	-0.33
6	0.32	-0.57
7	0.29	-0.29
8	0.22	-0.47
9	0.22	-0.72
10	0.38	-0.13

TABELLE 17: KONZENTRATIONSAENDERUNGEN
IN MVAL/L BLUT
K-ZUSATZ-PROBE GEGEN BLINDPROBE

NR.	PLASMA-NA	ERY-NA
1	1.99	-1.99
2	2.26	-2.26
3	0.75	-0.25
4	3.31	-3.06
5	2.11	-1.61
6	0.75	-1.25
7	1.68	-1.68
8	3.68	-3.18
9	3.99	-3.99
10	3.01	-3.51

H_C und H_D (siehe Seite 26) zu sichern. Setzt man in den Gleichungen (10) die Größen nach Gleichungen (9) und (7), (8) ein und beachtet die Gleichungen (1) und (2), so läßt sich zeigen, daß gilt:

$$\begin{aligned} \Delta C_K^e + \Delta C_K^i &= C_K(\text{Na}) - C_K(\text{B}) \quad \text{und} \\ \Delta C_{Na}^e + \Delta C_{Na}^i &= C_{Na}(K) - C_{Na}(B), \end{aligned} \quad (11)$$

wobei $C_K(\text{Na})$, $C_K(\text{B})$, $C_{Na}(K)$, $C_{Na}(B)$ die gemessenen K^+ - bzw. Na^+ -Vollblutkonzentrationen (Index) von Natrium-(Na), Blind-(B), bzw. Kalium-(K) Zusatzprobe darstellen. Die Genauigkeit der Bilanzierung hängt allein von der Genauigkeit der Vollblutmessungen ab. Die Hypothesen H_C und H_D sind daher von den Hypothesen H_A bzw. H_B abhängig. Mit diesen können wir auch jene nicht verwerfen. Zur Überprüfung der gesamten Rechnung wurden trotzdem die t-Werte für den Mittelwertsvergleich der linken Seiten von (11) ermittelt; es ergaben sich die gleichen, nicht-signifikanten t-Werte wie für die rechten Seiten von (11) (siehe Seite 32).

Unsere Untersuchungen besitzen offenbar eine genügend große Genauigkeit, um die gefundenen Na^+ - und K^+ -Verschiebungen zu verifizieren. Wir können daher durch unsere Untersuchungen die Vermutung, daß eine Bilanzstörung für Natrium oder Kalium eine Verteilungsstörung für das Alternativion verursacht, als hinreichend bestätigt ansehen.

3. Faktoren, die neben dem Zusatz die Elektrolytverteilung beeinflussen

Während der Inkubationszeit kommt es aufgrund der weiterlaufenden Stoffwechselvorgänge regelmäßig zu einer Säuerung des Versuchsblutes. Das Auftreten der

Acidose hat Rückwirkungen auf die Elektrolyt- und Wasserverteilung, die hier kurz skizziert werden sollen. Bei sinkendem pH-Wert strömt Wasser aus dem Plasma in die Erythrozyten, d.h. der Hämatokritwert steigt an. Gleichzeitig kommt es bei sinkendem pH zu einem geringfügigen Natriumausstrom und zu einem stärkeren Kaliumausstrom. Für den Fall einer Alkalisierung beobachtet man analog eine Wanderung der og. Elektrolyte in die Zellen sowie einen Ausstrom von Zellwasser (v. BUBNOFF und RIECKER, 1962; GLEICHMANN et al., 1965; RIECKER, 1963). Es ist zu fragen, ob der von uns beobachtete Effekt lediglich Folge der aufgetretenen Säuerung ist (RIECKER beobachtete den Elektrolytausstrom bei Säuerung nämlich in einer Größenordnung, die den Kaliumverschiebungen bei unseren Versuchen gleichkommt.) Aufgrund folgender Argumentation läßt sich zeigen, daß der von uns beobachtete Kaliumausstrom die Folge des Natriumzusatzes sein muß und nicht nur auf die Säuerung der Proben zurückgeführt werden kann.

Die RIECKER'schen Versuche laufen über eine Zeitdauer von insgesamt 6 Stunden, und es ist anzunehmen, daß der Kaliumausstrom den RIECKER beobachtet hat, auch auf eine Membraninsuffizienz zurückzuführen ist, die aufgrund des sich bemerkbar machenden Glukosemangels der Blutprobe auftritt. Auch die (verglichen mit unseren Versuchen) weitaus stärkere Wasseraufnahme der Erythrozyten spricht für diesen teilweisen Verlust der funktionellen Integrität der Zellmembranen (LARAGH, 1954). Gleiches wird auch von LOSSE und PORTHEINE (1959) beobachtet, die Plasmakonzentrationen von Blutkonserven untersucht haben und dabei Zuwachsraten des Plasmakaliums in der Größenordnung um 30 % innerhalb von 24 Stunden gefunden haben.

Demgegenüber bewegt sich bei unseren Versuchen der Zeitraum, innerhalb dessen wir mit dem Versuchsblut experimentiert haben, deutlich unterhalb der Grenze von 3 Stunden (siehe auch Abschnitt 1.2). Da wir schließlich als Bezugsgrößen für die Beurteilung von Elektrolyt- und Wasserverschiebungen die Verhältnisse der Blindprobe zugrunde gelegt haben (die den gleichen Versuchsbedingungen wie die Zusatzproben unterworfen wurde und deren pH-Wert sich nicht signifikant von dem der Zusatzproben unterschied) ist ein säuerungsbedingter Fehler von vornherein eliminiert.

Der Wassereinstrom den die og. Autoren anführen, verläuft in Richtung vom Plasma zum Erythrozyten (bei Säuerung). Er wird in jedem Fall eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen zur Folge haben. Um hier Klarheit zu schaffen stellen wir noch einmal die ermittelten Hkt-Werte aller vier Teilproben einander gegenüber:

Tabelle 18: Hämatokrit-Werte von Nativprobe, Natrium- und Kaliumzusatzprobe sowie Blindprobe von Versuch 1-10. Die Nativprobe wurde nicht inkubiert, Zusatzproben und Blindprobe wurden inkubiert und sind sauer geworden. Der kristalline Salzzusatz der Zusatzproben bewirkt eine geringere osmotisch bedingte Wasseraufnahme.

Versuch	Nativ	Natrium-Zusatzpr.	Kalium-Zusatzpr.	Blind
1	43.5	43.4	44.1	45.2
2	43.4	43.0	43.0	43.5
3	43.2	43.5	43.2	43.5
4	47.2	46.9	47.4	48.9
5	50.8	49.3	49.3	50.3
6	45.4	45.4	47.1	47.4
7	43.2	42.5	43.5	44.5
8	38.6	38.6	38.6	41.0
9	44.0	43.5	44.0	45.9
10	44.0	43.5	44.0	45.9

Die Tabelle 18 zeigt, daß die Hämatokrit-Werte der Blindproben bei allen Versuchen größer sind als die Hämatokrit-Werte der Nativproben, d.h. den von den og. Autoren angeführten Wassereinstrom bei Säuerung beobachten wir ebenfalls. Beim Vergleich der Hämatokrit-Werte der Blindproben mit den zugehörigen Werten der Zusatzproben stellt man jedoch fest, daß die Erythrozyten der Zusatzproben weniger Wasser aufgenommen haben als die Erythrozyten der Blindproben; obgleich die Säuerung bei allen drei inkubierten Proben keinen signifikanten Unterschied zeigt (siehe Tabellen 5 und 6). Der Grund dafür ist im kristallinen Zusatz zu suchen, der einen osmotischen Effekt zur Folge hat und eine Wasserverschiebung auslöst, die der säuerungsbedingten Wasserverschiebung gerade entgegengesetzt ist. Der pH-bedingte Wassereinstrom ist somit von dem beschriebenen osmotischen Effekt überlagert und deshalb stark abgeschwächt bzw. gar nicht mehr zu erkennen. D.h. aber, daß im Vergleich zwischen Blindproben und Zusatzproben stets ein Hämatokritabfall und somit ein Wasserausstrom zu verzeichnen ist, was aber in keinem Fall die beobachteten Plasmakonzentrationserhöhungen allein erklären kann.

Der Einfluß von Temperaturschwankungen auf die Verteilung von Elektrolyten und Wasser im menschlichen Blut wie sie bei GLEICHMANN et al. (1965) beschrieben sind, kann für unsere Versuche vernachlässigt werden. Unsere Versuchsblutproben waren - mit Ausnahme der abschließenden Zentrifugation - stets einer konstanten Umgebungstemperatur von 37°C ausgesetzt. Der geringe Fehler, der sich bei der Zentrifugation bei Raumtemperatur einstellt, kann aus zwei Gründen vernachlässigt werden. Erstens kommt es beim Zentrifugieren schon nach sehr kur-

zer Zeit zu einer weitgehenden Trennung zwischen Erythrozyten und Plasma, so daß Austauschvorgänge größeren Ausmaßes wegen des sehr geringen Außen-
volumens nur gering sein können; und zweitens ist auch in diesem Fall durch
den Vergleich mit der gleichbehandelten Blindprobe der Fehler als weitgehend
eliminiert zu betrachten.

Schließlich bleibt als letzter möglicher Störfaktor der Einfluß der Heparinisierung
auf Wasser- und Elektrolytverteilung zu diskutieren (LATZKOVIS et al., 1966).
Da wir das Probandenblut vor dem Aufteilen in die vier Teilblutproben hepari-
nisiert haben, ist davon auszugehen, daß jede der Teilblutproben die gleiche
Heparinkonzentration aufweist. Damit ist der Heparineinfluß bei Blindprobe und
Zusatzproben gleich groß und kann ebenfalls als eliminiert angesehen werden.

V. DEUTUNG UND BEDEUTUNG DER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN BILANZ - UND VERTEILUNGSSTÖRUNGEN

Wir konnten durch unsere Untersuchungen zeigen, daß in vitro eine erhöhte K^+ -Vollblutkonzentration als Bilanzstörung eine Verteilungsstörung für Natrium im Sinne erhöhter Plasma- und erniedrigter Erythrozytenkonzentrationen bewirkt; umgekehrt folgt aus einer Hypernatriämie eine entsprechende Verteilungsstörung für Kalium. Durch die Diskussion des Zusammenhangs zwischen pH-Wert-Änderungen und Na^+ - K^+ -Umverteilung und durch entsprechende Einrichtung unseres Versuchsplans sowie durch die rechnerische Trennung zwischen rein osmotisch bedingten Konzentrationsänderungen und effektiven Na^+ - K^+ -Verschiebungen konnten wir den kausalen Zusammenhang zwischen den vorgegebenen Bilanzstörungen und den aufgetretenen Verteilungsstörungen wahrscheinlich machen.

Wir verallgemeinern unsere Ergebnisse in zweifacher Hinsicht: Erstens nehmen wir an, daß auch für Blut in vivo Verteilungsstörungen für Na^+ bzw. K^+ Ergebnisse von Bilanzstörungen sind; zweitens liegt die Hypothese auf der Hand, daß Bilanzstörungen in Form von Hypokaliämien bzw. -natriämien ebenfalls Verteilungsstörungen für das alternierende Ion verursachen. Die erwähnten Zusammenhänge sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Übersicht über die zu erwartenden Änderungen der intra- und extraerythrozytären Na^+ - und K^+ -Konzentrationen. + bedeutet erhöhte, - erniedrigte Konzentrationen gegenüber den Normalwerten. (V) heißt Verteilungsstörung.

Bilanzstörung	c_K^e	c_K^i	c_{Na}^e	c_{Na}^i	R_K	R_{Na}
Hyponatriämie	-(V)	+(V)	-	-	+	0
Hypernatriämie	+(V)	-(V)	+	+	-	0
Hypokaliämie	-	-	-(V)	+(V)	?	+
Hyperkaliämie	+	+	+(V)	-(V)	?	-

In Tabelle 19 stehen die Fragezeichen deshalb, weil wir aus den hier vorge-
tragenen Untersuchungen keinen Hinweis über das Verhalten von R_K bei Kalium-
Bilanzstörungen erhalten konnten (siehe Seite 7). Mit Hilfe von Tabelle 19
lassen sich nun die in Tabelle 1 zitierten Fälle zwanglos interpretieren. Dazu
rechnen wir die dort angegebenen Konzentrationen mit Hilfe der von JAHRMÄRKER
et al. (1961) ebenfalls gemessenen intraerythrozytären Wasserpartialvolumina
um (für W^e benutzen wir den Normwert 0.931). Die Ergebnisse sind in Ta-
belle 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Gestörte intra- und extraerythrozytäre Na^+ - und K^+ -Verteilungen
in menschlichem Blut. Zitiert sind die gleichen Fälle wie in Tab. 1.
Die Konzentrationen c^e und c^i sind auf die entsprechenden
Wasserpartialvolumina bezogen (mval/l Wasser).

Fall	c_K^e	c_K^i	c_{Na}^e	c_{Na}^i	R_K	R_{Na}	Bilanzstörung
1.	4.7	96.4	141.8	36.5	20.2	0.26	Hypokaliämie
2.	3.0	104.3	131.0	46.1	35.3	0.35	Hypokaliämie
3.	3.7	120.0	140.7	19.7	32.8	0.14	Hyponatriämie
4.	4.0	104.5	143.4	18.5	26.3	0.13	kombiniert
Norm	4.7	114.1	154.7	22.5	24.9	0.14	-

Wir vergleichen die Vorzeichen der Differenzen der in Tabelle 20 aufgeführten Konzentrationen zu den Normwerten mit den Vorzeichen in Tabelle 19. Es folgt, daß die aus Tabelle 19 resultierenden Diagnosen tatsächlich mit den auf Seite 7 vermuteten übereinstimmen. Für Fall 3. liegt zudem - wie nach Tabelle 19 gefordert - ein normaler Verteilungsquotient vor. Wie an den Fällen 1. und 2. zu sehen ist, können wir über das Verhalten von R_K bei Hypokaliämiezuständen (als Bilanzstörung) keine endgültige Aussage machen. Insgesamt geben die Daten der Tabelle 20 einen Hinweis auf die Gültigkeit der in Tabelle 19 enthaltenen Annahmen über die Auswirkung von Natrium- oder Kalium-Mangelzuständen, die wir in unseren Experimenten nicht untersucht haben. Es erhebt sich die Frage nach den Ursachen des Zusammenhangs zwischen extra- und intraerythrozytärer K^+ - Na^+ -Verteilung. Da unsere Untersuchungen in vitro-Experimente sind, müssen diese Ursachen im Blut selbst liegen.

Die Stoffverteilung zwischen Erythrozyten ist hauptsächlich durch die Eigenschaften der Erythrozytenmembran bestimmt. Als grundlegendes Modell zur Beschreibung der Na^+ - K^+ -Verteilung ist heute das sog. "Pumpen-Leck-Konzept" anerkannt (HARRIS, 1954; SHAW, 1955; GLYNN, 1956; TOSTESON und HOFFMAN, 1960). Danach stellt sich für diese Kationen eine stationäre Verteilung infolge der Überlagerung von passiver Permeation (Einwärtsstrom für Na^+ , Auswärtstransport für K^+) und aktivem Transport in entgegengesetzter Richtung ein. Es wird angenommen, daß beide Transportphänomene unabhängig voneinander stattfinden. Wie zuerst von HARRIS und MAIZELS (1951) festgestellt, liegt an der Erythrozytenmembran ein gekoppelter aktiver Na^+ -Auswärts- und K^+ -Einwärtstransport vor. Das Modell des gekoppelten Na^+ - K^+ -Transports beruht grob vereinfacht auf folgenden Befunden:

- a. In Abwesenheit von externem K^+ , können Erythrozyten auch bei Vorliegen kleiner Gradienten ihre interne Na^+ -Konzentration nicht aufrechterhalten (GLYNN, 1956).
- b. Externes K^+ aktiviert den Na^+ -Ausstrom, und dieser Zusammenhang ist ähnlich dem zwischen externer K^+ -Konzentration und K^+ -Einstrom (GLYNN, 1956; SACHS und WELT, 1967).

- c. Internes Na^+ aktiviert den K^+ -Einstrom; diese Abhängigkeit ist ähnlich der zwischen interner Na^+ -Konzentration und Na^+ -Ausstrom (WITTHAM und AGAR, 1965).
- d. Erhöhung des externen Na^+ hemmt den Einwärts- K^+ -Transport auf kompetitive Weise (SACHS und WELT, 1967; GARRAHAN et al., 1969).

Liegt in der Erythrozytenmembran ein festes Verhältnis zwischen aktivem Na^+ -Auswärts- und aktivem K^+ -Einwärtstransport vor, so lassen sich aus diesem Modell unsere Befunde qualitativ zwanglos herleiten: Durch Zugabe von Kalium ins Plasma wird der aktive Na^+ -Ausstrom aktiviert, und die extraerythrozytäre Na^+ -Konzentration wird solange erhöht bis sich zusammen mit dem nun auch erhöhten passiven Na^+ -Einstrom eine neue Gleichgewichtsverteilung hergestellt hat. Gleichzeitig wird natürlich das zugegebene Kalium ebenfalls intra-extraerythrozytär verteilt. Wird dem Plasma dagegen Natrium zugegeben, so wird der K^+ -Einwärtstransport kompetitiv gehemmt, die externe Kaliumkonzentration steigt durch den nun unbalanzierten passiven K^+ -Ausstrom an, wodurch wiederum die kompetitive Hemmung durch Natrium aufgehoben wird. Wir sehen daher, daß die vorgetragenen Untersuchungsergebnisse nicht nur klinischen Befunden entsprechen, sondern auch durch Ergebnisse aus der Membranphysiologie zumindest qualitativ bestätigt werden.

Abschließend wollen wir an Beispielen, die wir aus einer Vielzahl von Fällen bei SCHOOLMAN et al. (1955) entnommen haben, noch einmal die klinische Relevanz unserer Ergebnisse und Überlegungen darlegen (Tabelle 21).

Die Fälle von Säuglingsdyspepsie wurden ausgewählt, weil aufgrund des Krankheitsbildes, das mit enteralen Wasser- und (vorwiegend) Kaliumverlusten einhergeht, Bedingungen entstehen, die zur Verdeutlichung des hier diskutierten Sach-

Tabelle 21: Fälle von Säuglingsdyspepsie mit starken Diarrhoen, Natrium und Kalium im Plasma bei Klinikseinslieferung (d.h. ohne Therapie), Konzentrationen in mval/l Plasma. Nach SCHOOLMAN et al. (1955).

Fall	Alter	Natrium	Kalium
1	4 Mon.	175	5.3
2	8 Mon.	171	5.6
3	9 Mon.	174	5.8

verhaltes besonders geeignet sind. Es stellt sich nämlich im Gefolge der diarrhoebedingten Dehydration eine ausgeprägte Hybernatriämie ein, die von einem meist starken Kaliummangel begleitet wird. Die von SCHOOLMAN et al. (1955) beobachteten Plasmakonzentrationen für Natrium und Kalium, zeigen neben den erhöhten Plasmanatriumwerten auffälligerweise auch erhöhte Plasmakaliumkonzentrationen. Ansich mußte man aufgrund der hohen enteralen Kaliumverluste bei Diarrhoen (25 mval/l Kalium im Diarrhoe-Stuhl, LOSSE und PORTHEINE, 1959) abgesunkene Plasmakaliumkonzentrationen finden. Eine Klärung für diese Tatsache läßt sich aufgrund der von uns erarbeiteten Zusammenhänge leicht finden. Der zu geringe Kaliumpool des betreffenden Organismus wird wegen des großen Natriumbestandes dergestalt umverteilt, daß die beobachteten hohen Plasmakaliumkonzentrationen resultieren. Mit anderen Worten: Durch die Diarrhoen entsteht zunächst eine Hybernatriämie (Bilanzstörung) die eine Umverteilung des noch vorhandenen Kaliums verursacht (resultierende Verteilungsstörung); die Hybernatriämie dominiert offenbar über die K^{+} -Bilanzstö-

rung im Sinne einer Regulation des Plasma- K^+ -Spiegels.

Übertragen wir die dargelegten Zusammenhänge auf das Blut des gesunden Organismus, so ergibt sich ein Zusammenspiel zwischen inneren und äußeren, d.h. zwischen im Blut befindlichen und renalen Regulationsmechanismen, die für annähernd konstante Elektrolytkonzentrationen im Blut sorgen. Die kurzzeitige Aufnahme großer Natriummengen zum Beispiel (alimentär, Kochsalzinfusion usw.) führt bei intakter Nierenfunktion im allgemeinen zu einer schnell einsetzenden renalen Elimination des Plasma-Natriums. Gleichzeitig wird aber auch ein Teil des überschüssigen Natriums in die Erythrozyten transportiert, was einen Auswärtstransport von Kalium bewirkt. Es resultiert in der zweiten Stufe demnach eine Erhöhung der Konzentration von Natrium und Kalium im Plasma. Die Niere scheidet im weiteren Verlauf nun auch Kalium vermehrt aus. Es handelt sich hier um eine Kaliumdiurese, die durch überhöhte Natriumzufuhr ausgelöst worden ist. Dieser Zustand wird aber vom gesunden Organismus ohne weiteres toleriert, da es sich lediglich um kurzdauernde und alimentär leicht ersetzbare Kaliumverluste handelt. In allen Fällen von chronischen Hypernatriämiezuständen (z.B. bei Hyperaldosteronismus, Infusionen großer Mengen von NaCl) fallen die ständigen Kaliumverluste durchaus ins Gewicht und führen schließlich zu einer Verarmung des Organismus an Kalium. Therapeutisch stellen diese Fälle insofern ein Problem dar, als der Kaliummangel sich oft nicht in einem erniedrigten Plasmakaliumwert niederschlägt und deshalb nicht ohne weiteres zu diagnostizieren ist. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen ursächlicher Bilanzstörung, daraus folgender Verteilungsstörung des Alternations, evtl. renaler Elimination des

fehlverteilten Ions und sich nun einstellender sekundärer Bilanzstörung des Alternations bei weiterbestehender Fehlverteilung gibt einen Einblick in die Kompliziertheit der Abläufe des Natrium-Kalium-Stoffwechsels. Die alleinige Kenntnis der Plasmaelektrolytkonzentrationen reicht zur Beurteilung dieses komplexen Systems nicht aus. Erst die zusätzliche Kenntnis der Vollblutkonzentrationen (bzw. der intraerythrozytären Konzentrationen von Natrium und Kalium) erbringen einen ausreichend diagnostischen Einblick in diesen Bereich der Zweiterkrankungen. Das Problem der Therapie der Elektrolytstörungen, scheint es, ist ein Problem der Diagnostik.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der einschlägigen Literatur werden Störungen des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Haushalts im Blut unterteilt in Bilanzstörungen und Verteilungsstörungen. Offenbar war es bisher nicht möglich, die Genese dieser verschiedenen Arten von Störungen oder deren inneren Zusammenhang in befriedigender Weise zu klären. Ausgehend von der Diskussion einiger klinischer Fälle von Hyponatriämie haben wir Hypothesen über den Zusammenhang von Bilanz- und Verteilungsstörungen aufgestellt.

Die experimentellen Untersuchungen zur Entscheidung der Hypothesen waren die folgenden: CO_2 -äquiliбриertem Blut von gesunden Probanden wurden bestimmte Mengen von NaCl und KCl zugesetzt. Diese Proben sowie eine "Blindprobe" vom jeweils gleichen Blut aber ohne Zusatz wurden bei 37°C in einem Wärmeschrank inkubiert und das Verteilungsgleichgewicht abgewartet. Die optimale Inkubationszeit war durch Vorversuche ermittelt worden. Nach der Inkubation wurden die Plasma- und Vollblutkonzentrationen flammenphotometrisch, sowie der Hämatokrit- und pH-Wert bestimmt.

Zusätzlich mit Hilfe von in der Literatur angegebenen Wasserpartialvolumina wurden die auf den freien Lösungsraum bezogenen intra- und extraerythrozytären Konzentrationen berechnet und deren Differenzen zwischen Zusatzproben und zugehöriger Blindprobe statistisch gesichert. Durch entsprechende Berechnungen konnte zwischen nur durch osmotische Wasserverteilung entstandenen Konzentrationsänderungen und solchen, die aufgrund effektiver Stoffverschiebungen entstanden

waren, unterschieden werden. Die Versuchsergebnisse wurden mit Hilfe qualitativer und statistischer Fehleruntersuchung geprüft und deren Signifikanz gesichert.

Entsprechend den eingangs erwähnten Hypothesen lassen sich die experimentellen Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

- a. Erzeugt man durch Zugabe von NaCl zu Blut von gesunden Probanden eine Na^+ -Bilanzstörung in vitro (Hypernaträmie), so hat dies eine Verteilungsstörung für Kalium im Sinne erhöhter K^+ -Konzentrationen im Plasma zur Folge.
- b. Gibt man zu Blut von gesunden Probanden KCl und erzeugt damit eine Bilanzstörung in vitro (Hyperkaliämie), so wird dadurch eine Verteilungsstörung für Natrium im Sinne erhöhter Na^+ -Plasmakonzentrationen bewirkt.

Die Diskussion weiterer Faktoren, die die Na^+ - K^+ -Verteilung im Blut beeinflussen (pH-Wert-Veränderungen, Temperatur-, Heparinisierungs-Einfluß) sicherte die Kausalität der unter a. und b. genannten Zusammenhänge.

In erster Verallgemeinerung erhält man für den Zusammenhang von Bilanz- und Verteilungsstörungen von Na^+ und K^+ im Blut ein symmetrisches Schema, in dem nun auch Mangelzustände berücksichtigt sind. Anhand zitierter Literaturergebnisse konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß auch für Mangelzustände analoge Verteilungsstörungen für das "alternierende" Ion auftreten.

Die Ursachen des Zusammenhangs zwischen Bilanz- und Verteilungsstörungen konnten aus den Erkenntnissen der Membranphysiologie über den aktiven und ge-

koppelten Na^+ - K^+ -Transports durch die Erythrozytenmembran zwanglos interpretiert werden.

Abschließend wurden noch einmal die physiologische und die klinische Bedeutung der aufgedeckten Zusammenhänge von Bilanz- und Verteilungsstörungen für Na^+ und K^+ im Blut diskutiert.

VII. LITERATUR

BLAND, J.H.:

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1959

BOLTE, H.-J., LÜDERITZ, B., RIECKER, G.:

Der allgemeine Kaliummangel.
Klin. Wochenschrift 49, (1971), 306

BRODDA, K.:

Zur physiko-chemischen Theorie des Säure-Basen-Haushaltes und der Elektrolytverteilungen im Blut.
Dissertation Mainz, 1971

BUBNOFF v., M., RIECKER, G.:

Elektrolytbefunde in Erythrocyten bei Alkalose und Hypokaliämie.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 68, (1962), 681

BUCHBORN, E.:

Adiuretin und Serumsmolarität.
Klin. Wschr. 34, (1956), 953

DILL, D.B., EDWARDS, H.T., CONSOLAZIO, W.V.:

Blood as a physicochemical system. XI. Man at rest.
J. Biol. Chem. 118, (1937), 635

EISENMANN, A.J., MACKENZIE, L.B., PETERS, J.P.:

Protein and water of serum and cells of human blood, with a note on the measurement of red cell volume.
J. Biol. Chem. 116, (1936), 33

ELKINTON, J.R., SINGER, R.B., BARKER, E.S., CLARK, J.K.:

Effects in man of acute experimental respiratory alkalosis and acidosis on ionic transfers in the total body fluids.
J. Clin. Invest. 34, (1955)

GARRAHAN, P.J., POUCHAN, M.I., REGA, A.F.:

Potassium activated phosphatase from human red blood cells.
The mechanism of potassium activation.
J. Physiol. 202, (1969), 305

GLEICHMANN, V., STUCKRAD v., H., ZINDLER, M.:

Intracellulärer Säurebasen- und Elektrolythaushalt.
Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrozyten.
Z. f. gesamte exp. Medizin 139, (1965), 255

GLYNN, I.M.:

Sodium and potassium movements in human red cells.
J. Physiol. 134, (1956), 278

HARRIS, E.J., MAIZELS, M.:

Distribution of ions in suspensions of human erythrocytes.
J. Physiol. 118, (1952), 40

HARRIS, E.J.:

Linkage of sodium- and potassium-active transport in human erythrocytes.
Symp. Soc. exp. Biol. 8, (1954), 228

JAHRMÄRKER, H., BUBNOFF v., M., RIECKER, G.:

Über Hyponatriämie-Syndrome und ihre Analyse durch Elektrolytbestimmung
im Erythrozyten.
Klin. Wschr. 39, (1961) 317

KAUFMANN, W.:

Das Kaliummangelsyndrom
Dtsch. med. Wschr. 90, (1965), 831

KRÜCK, F.:

Therapie der Kaliummangelzustände
Dtsch. med. Wschr. 90, (1965), 1408

LATZKOVITS, L., HUSZAK, I., SZECHENYI, F.:

In vitro examinations of phosphate exchange between plasma and erythrocytes
in the blood of multiple sclerotic patients.
Brain 89, (1966) 831

LARAGH, J.H.:

The effect of potassium chloride on hyponatremia.
J. Clin. Invest. 33, (1954), 807

LOSSE, H., PORTHEINE, H.:

Ursachen, Erkennung und Behandlung der Störungen des Kaliumhaushaltes
(unter besonderer Berücksichtigung chirurgischer Erkrankungen).
Der Anaesthesist 8, (1959) 301

MOLL, H.C.:

Kaliummangel
Münch. med. Wschr. 107, (1965), 839

PEART, W.S.:

Renin and Angiotension.
In: Hormons in Blood, Vol. 2
London: Academic Press, 1967

PLATTS, M.M., GREAVES, M.S.:

The Composition of the blood in respiratory acidosis.
Science 16, (1957) 695

RIECKER, G.:

Einteilung der Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels.
Internist 2, (1961) 601

RIECKER, G.:

Kationenverteilung an Erythrocyten bei Acidose.
Klin. Wschr. 41, (1963) 184

SACHS, J.R., WELT, L.G.:

The concentration dependence of active potassium transport in the
human red blood cell.
J. Clin. Invest. 46, (1967) 65

SCHOOLMAN, H.M., DUBIN, A., HOFFMANN, W.S.:

Clinical syndroms associated with hypernatremia.
Arch. int. Med. 95, (1955) 15

SHAW, T.I.:

Potassium movements in washed erythrocytes.

J. Physiol. 129, (1955), 464

TOSTESON, D.C.:

Sodium and potassium transport in red blood cells.

In: Electrolytes in biological system. Hrsg. A.M. Shanes, 1955

TOSTESON, D.C., HOFFMANN, J.F.:

Regulation of cell volume by active cation transport in high and low potassium sheep red cells.

J. Gen. Physiol. 44, (1960), 169

WHITTAM, R., AGER, M.E.:

Vectorial aspects of adenosine-triphosphatase activity in erythrocyte membranes.

Biochem. J. 93, (1964), 337

Diese Arbeit wurde im Physiologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz (Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.Dr. G. THEWS) in der Abteilung für Biophysik erstellt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. HARTH, der mich durch zahlreiche Hinweise und Anregungen insbesondere beim Versuchsaufbau und bei der Durchführung der Versuche unterstützt hat.

Besonders danke ich Herrn Dr. K. BRODDA, der in vielen Diskussionen mit wichtigen Anregungen beträchtlich zum Gelingen des mathematischen und statistischen Teiles der Arbeit beigetragen hat.

Mein Dank gilt auch Frau G. GÜNTHER für die Reinschrift der Arbeit.

VIII. LEBENS LAUF

Am 10.7.1942 wurde ich in Mainz geboren. Durch Kriegseinflüsse übersiedelte meine Familie noch im gleichen Jahr nach Gau-Odernheim. Dort besuchte ich ab Herbst 1948 die Volksschule. Es folgten Handelsschule, kaufmännische Lehre und Lehrabschlußprüfung mit Erwerb des Kaufmannsgehilfenbriefes. Anschließend war ich als kaufmännischer Angestellter tätig. Ab Frühjahr 1964 Besuch des Ketteler Kollegs in Mainz, eines Institutes des Zweiten Bildungsweges. Erwerb des Reifezeugnisses im Februar 1968 und anschließend Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz (Physikum: September 1970, Staatsexamen: November 1973). Anschließend Tätigkeit als Medizinalassistent im Städt. Krankenhaus in Pfullendorf. Erteilung der Approbation im April 1975. Seither Tätigkeit als Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung des gleichen Krankenhauses.

Mainz, den 2.11.1975

